

DERLEME MAKALESİ

Tatlı Kemikler: Diabetes Mellitus'un Kemik Sağlığına Etkisi

 Buket DAŞTAN¹,  Sevilay HİNTİSTAN²

¹Öğr. Gör, Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Programı, Bayburt, Türkiye.

²Prof. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

Öz

Diabetes mellitus, dünya çapında milyonlarca nüfusu etkileyen, önemli mortalite ve morbiditeye sahip, kronik hiperglisemik, yaygın bir hastalıktır. Diyabetin kardiyovasküler sistem, göz, böbrek ve sinir sistemi üzerinde iyi bilinen komplikasyonlarının yanı sıra iskelet sisteminde diyabetten etkilenir. Son zamanlarda diyabetin iskelet sistemini olumsuz etkilediği, kemik kalitesinde ve kemik gücünde bozulma, artan kırık riski ve bozulmuş kemik iyileşmesi gibi kemik üzerine zararlı etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Diyabetin kemik sağlığı üzerinde güçlü bir etkisi vardır ve iskelet kırılabilirliği artık hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetin önemli bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Tip 1 diyabette kemik mineral yoğunluğunun azalması, Tip 2 diyabette ise kemik yoğunluğunun normal hatta daha yüksek olmasına rağmen, kemik kalitesinin ve gücünün bozulması kırık riskini artırır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin geç aşamalarında, insülin eksikliği, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in yetersiz salınımı kemik homeostazını bozarak kırılabilirliğe yol açabilir. Kemik kırılabilirliğe yol açan patofizyolojik mekanizmalar çok faktörlüdür ve potansiyel olarak kemik oluşumunun bozulmasına, kemik yapısının değişmesine ve kemik gücünün azalmasına yol açar. İlginç bir şekilde farklı antidiyabetik tedaviler, glisemik kontrol, hipoglisemik olayların tetiklenmesi, kemik oluşumu üzerindeki etkileri nedeniyle kırık riskini etkileyebilir. Bu derlemede, diyabetin kemik homeostazına etkisi, kırık riski, antidiyabetik tedavinin kemik üzerine etkisi ve sağlık personeline öneriler tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Diyabetik Komplikasyonlar, Kemik Kırıkları.

Abstract

Sweet Bones: The Effect of Diabetes Mellitus on Bone Health

Diabetes mellitus is a chronic hyperglycemic, common disease with significant mortality and morbidity affecting millions of people worldwide. Besides the well-known complications of diabetes on the cardiovascular system, eyes, kidneys and nervous system, bone is also affected by diabetes. Recently, there is increasing evidence that diabetes affects the skeletal system negatively and has harmful effects on bone, such as impaired bone quality and bone strength, increased risk of fractures and impaired bone healing. Diabetes has a strong impact on bone health, and skeletal fragility is now recognized as a major complication of both Type 1 and Type 2 diabetes. Decrease in bone mineral density in Type 1 diabetes, and deterioration in bone quality and strength, although bone density is normal or higher in Type 2 diabetes, increases the risk of fracture. In the late stages of Type 1 and Type 2 diabetes, insulin deficiency, insufficient release of insulin-like growth factor 1 can disrupt bone homeostasis and lead to fragility. Pathophysiological mechanisms that lead to bone fragility are multifactorial and potentially lead to impaired bone formation, altered bone structure, and reduced bone strength. Interestingly, different antidiabetic treatments can affect fracture risk due to glycemic control, triggering of hypoglycemic events, and effects on bone formation. In this review, the effect of diabetes on bone homeostasis, fracture risk, and the effect of antidiabetic therapy on bone recommendations to healthcare professionals are discussed.

Key Words: Bone Fractures, Diabetes, Diabetic Complications.

Geliş Tarihi / Received: 01.05.2021 **Kabul Tarihi / Accepted:** 17.02.2022

Correspondence Author: Öğr. Gör, Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Programı, Bayburt, Türkiye. Telefon: +90(458)2111171 E-posta: bdaştan@bayburt.edu.tr

Cite This Article: Dastan B, Hintistan S. Tatlı Kemikler: Diabetes Mellitus'un Kemik Sağlığına Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2022; 15(2): 240-245.



Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2021 Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen karmaşık, çok faktörlü bir hastalık olan diabetes mellitus (DM), morbidite ve mortaliteye neden olan küresel bir sağlık sorunudur. Diyabette yüksek seviyelerde seyreden kan glikoz düzeyi; retinopati, nefropati, nöropati, inme ve miyokardiyal enfarktüs gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine yol açar (1). Diyabetin iyi bilinen bu komplikasyonlarının yanı sıra son zamanlarda hem Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) hem de Tip 2 diabetes mellitusta (Tip 2 DM) kemik kırılabilirliği riskinin artması önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir (2,3).

Diyabet, kemik iliğinde vaskülarizasyonun bozulması ve yağlanmanın artması gibi çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durum esas olarak hem osteoblast hem de osteoklast fonksiyonlarını etkileyerek diyabet hastalarında artan yağlanma nedeniyle hatalı mineralizasyondan kaynaklanan kırılabilir kemikleri oluşturmaktadır (4). Ayrıca, diyabet süresinin uzun olması, kemik metabolizmasında değişikliklere, moleküler ve yapısal seviyelerde çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik mikro yapısının bozulmasına neden olur. Bu değişiklikler kemiklerde kırık riskinde artış ve iyileşme sürecinde bozulmayı beraberinde getirir (5). Tip 1 DM'si olan hastalar düşük kemik mineral yoğunluğuna ve altı-yedi kat daha yüksek kırık riskine sahipken, Tip 2 DM'si olan hastalar normal ya da yüksek kemik mineral yoğunluğuna ve üç kata kadar daha yüksek kırık riskine sahiptir (2,3).

Uzun süredir diyabet olan hastalarda artan kırık riski, bozulmuş iyileşme süreciyle birleşir. Kemik metabolizmasındaki değişiklikler ve mikrovasküler hastalık gelişimi, iyileşme süresini %87 oranında uzatabilir (6). Ek olarak diyabet hastaları, gecikmiş yara iyileşmesi (7), enfeksiyöz ve perioperatif kardiyovasküler (8) komplikasyonlar gibi artmış komplikasyon gelişme riskine daha yatkındır.

Diyabette öz bakım yönetimi hastalar için altın standart haline gelmiştir. Hastalar, günlük öz bakım hedeflerine ulaşmak için beslenme, egzersiz, izleme ve ilaç bilgisine ihtiyaç duyarlar. Öz bakım bilgisi iyi düzeyde olan hastalar durumlarını kontrol etme konusunda daha özgüvenlidir. Hemşirenin diyabetin birçok komplikasyonunda iyi bir hasta bakımı sağlama ve öz bakım yönetimini teşvik etmede çok önemli rolleri vardır. Özellikle diyabetin önemli bir komplikasyonu olarak diyabetin kemik üzerine etkisinin, yeterince ele alınmadığı, hastaları bilgilendirilmede gözden kaçırıldığı fark edilmektedir. Bu derleme, hemşirelere diyabet hastalarında kemiğin yeniden şekillenmesi, tip 1 ve tip 2 diyabetin kemik homeostazı üzerine etkileri, diyabetin neden olduğu kırık riski, diyabet tedavisinin kemik üzerine etkisine farkındalık sağlama nedeniyle önem arz etmektedir. Ayrıca, diyabet hastalarının kemik sağlığı açısından değerlendirilmesi ve olası risklerin azaltılmasında rehberlik sağlayarak hemşirelere yol gösterici olacaktır.

Gelişme

Diyabet ve Kemiğin Yeniden Şekillenmesi

Kemik, sürekli değişen ve yenilenen dinamik bir organdır. Kemiğin yeniden şekillenmesi osteoklastların aktivasyonu ile başlar. Kemikte yıkım meydana gelir ve osteoblastlar aktive edilerek yıkım bölgesine göç etmeleri sağlanır ve tekrar kemik yapımı gerçekleşir. Yetişkin bir bireyde, iskelet yapısını ve bütünlüğünü korumak için hasara uğrayan kemik dokusunda onarım, strese maruz kalan kısımlarda güçlenme ve gereksiz kemik dokusu kısımlarının uzaklaştırılması ile kemikte yeniden modelleme gerçekleşir (9).

Diyabeti olan hastalarda glikoz ve insülin metabolizmasındaki bozuklukların kemik kalitesi üzerinde dolaylı ve doğrudan etkileri vardır. Bozulmuş glukoz / insülin metabolizması, iskelet kası sinyalini değiştirerek dolaylı olarak kemiği etkiler. Diyabette hücre içi hipergliseminin uyardığı ileri gliko-oksidasyon son ürünlerinin (AGE) birikmesi; kemik biyomekaniğini değiştiren kollajen çapraz bağlanmaya, oksidatif stres ve enflamasyona, osteoblast ve osteosit disfonksiyonuna neden olur ve kemiğin yeniden şekillenmesini olumsuz etkileyen yolları tetikler. Ayrıca, kemik vaskülarizasyonu, glikoz ve insülin metabolizmasındaki düzensizlik nedeni ile bozulur, böylece kemiğe besinlerin ve sinyal faktörlerinin (örneğin, vazodilasyonu düzenleyen) iletimi bozulur. Diyabette kemik damar yapısındaki değişiklikler, kemikte azalmış yeniden şekillenme aktivitesi ile sonuçlanır. Glikoz ve insülin metabolizmasındaki bozulmalar da osteoblast ve osteoklast aktivitesini doğrudan etkiler ve bu da kemik oluşumunda azalma ve kemik erimesinde artma ile sonuçlanır. Son çalışmalar, kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturan osteositlerin, hem osteoblast hem de osteoklast fonksiyonlarını düzenleyerek kemiğin yeniden şekillenmesinde çok işlevli roller oynadığını ve hiperglisemiden etkilendiğini göstermiştir (10-12). Sonuçta, bozulmuş glikoz/insülin metabolizmasının kemik üzerindeki dolaylı ve doğrudan etkileri, kemiğin yeniden şekillenmesi ve kemik kalitesinin azalmasına ve kırık riskinin artmasına neden olur (13).

Diyabetin Kemik Homeostazı Üzerine Etkileri

Kronik hipergliseminin benzerliğine rağmen, Tip 1 DM ve Tip 2 DM kemik metabolizmasını farklı şekilde etkileyebilen farklı patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Her iki durumda da zayıf kemik gücünün altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır (2).

Tip 2 DM'nin Kemik Homeostazı Üzerine Etkileri

Tip 2 DM, diyabet insidansının %90-95'ini oluşturur ve prevalansı dünya çapında artmaktadır (14). Osteoporoz, özellikle menopoz sonrası kadınlarda yaygın olan Tip 2 DM'nin uzun vadeli bir komplikasyonudur. Önceki çalışmalar, Tip 2 diyabeti olan hastaların, diyabeti olmayanlara kıyasla artmış kemik kırılabilirliği riskine sahip olduğunu göstermiştir (15,16). Bu artmış kırık riski, normal hatta artmış kemik mineral yoğunluğu değerlerine rağmen ortaya çıkabilmektedir. Yine düşük kemik kalitesinin bu popülasyonda iskelet kırılabilirliğine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, diyabetin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisine odaklanmıştır (10,11,15). Tip 2 DM'de artmış kırılabilirlik riskinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. Tip 2 DM'de, kortikal kemik kütlesi artarken trabeküler kemik kütlesi olumsuz etkilenir. Kemiği oluşturan osteoblastların sayısı ve işlevi azalır. Ek olarak, kalsiyum ve fosfat homeostazını değiştiren D vitamini serum seviyeleri azalır (2). Azalan D vitamini seviyeleri, renal kalsiyumun yeniden emilimini azaltır ve osteoblastlar tarafından osteokalsin üretimini azaltır (17), bu da kemik oluşumunun azalmasına neden olur. Ayrıca hipergliseminin neden olduğu glikozüri ile orantılı olarak idrarla kalsiyum atılımının artması ve hipergliseminin paratiroid hormonu ve D vitamini ile etkileşimi kemik döngüsünü etkilemektedir (5).

Osteoblastlar, Tip 2 DM'de yağ depolayan adipositlere farklılaşan mezenkimal kök hücreden üretilerek kemik iliği yağlanmasına ve sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunun artmasına ve ayrıca yüksek miktarda serbest doymamış yağ asitlerinin oluşmasına neden olur (2). Gerçekten de son çalışmalar, Tip 2 DM'de kemik iliği yağ dokusu ile glisemik kontrol arasında ters bir ilişki olduğunu ve glisemik kontrolü zayıf olan Tip 2 DM'si olan kadınların yeterli glisemik kontrole sahip olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek kemik iliği yağ dokusu seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir (18,19).

Tip 1 DM'nin Kemik Homeostazı Üzerine Etkileri

Tip 1 DM daha az yaygındır, ancak insidansı özellikle gençlerde çok artmaktadır, ayrıca artmış kırık riski söz konusudur. Tip 1 DM'de kırık riskinin yaşamın erken dönemlerinde arttığı, bu riskin tüm süreç boyunca devam ettiği ve alt ekstremitelerdeki kırık riskinin diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (14). Yapılan bir çalışmada, Tip 1 DM'si olan hastalarda kalça kırığı insidansının, normal popülasyona göre altı kat ve Tip 2 DM'si olan popülasyondan da 2,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Tip 1 DM hastalarında düşük kemik oluşumu ile belirgin ölçüde daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve artan kırılabilirlik riski vardır. Bu klinik özellikler, kemik oluşumu ve kemik gelişimi için insülin sinyalinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, osteoblastların fonksiyonel bir insülin reseptörüne sahip olduğu ve insülin tedavisinin osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (10). Tip 1 DM ile yaşayan hastalar, düşük seviyelerde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ile birlikte pankreas hücrelerinin tamamen çalışmamasından etkilenir. Diğer pankreatik anabolik hormonların yanı sıra hem insülin eksikliği hem de IGF-1 seviyeleri, mezenkimal kök hücrelerin osteoblastik aktivitesi ile osteoblastların terminal farklılaşmasını baskılar. Bu nedenle, genç yaşta iskelet büyümesi engellenir ve bu da tepe kemik kütlelerinin yetersiz birikmesine yol açar (5).

Osteoblastlar tarafından üretilen ve kemik oluşumunun bir göstergesi olan osteokalsinin, Tip 1 DM'si olan çocuklarda, HbA1c seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği ve düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır (5,21). Tip 1 DM ve Tip 2 DM karşılaştırıldığında, serum osteokalsin seviyeleri Tip 1 DM'de azalmış ve Tip 2 DM'de ise sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede azalmıştır (5,22). Alternatif olarak sklerostin, kemik erimesi için kullanılan bir belirteçtir ve Tip 2 DM'si olan hastalarda kemik oluşumu için kullanılan kemik döngüsü belirteçleri ile ters orantılıdır. Bununla birlikte, sklerostin seviyelerindeki değişiklikler Tip 1 DM'si olan hastalar için doğrulanmamıştır. Sonuç olarak, kemik döngüsü belirteçleri, gelecekte diyabet ile yaşayan hastalarda potansiyel olarak kırık riskini tahmin etmenin bir yolu olabilir (5,23,24).

Diyabet ve Kırık Riski

Kemik mikro yapısındaki bozulmalara bağlı olarak kemiğin biyomekanik özelliklerinin değişmesi ve artmış kırık riski, diyabetin bilinen komplikasyonları haline gelmiştir (5). Büyük ölçekli çalışmalar, uzun süreli hiperglisemiye maruz kalmanın diyabet hastalarında kırık riskini artırdığını göstermektedir. Yoğun glisemik kontrolün, kemik döngüsü belirteçlerini önemli ölçüde etkilemesi nedeni ile diyabet tedavisinin kırık riskini azalttığı öne sürülmüştür (25,26). Tersine, hipoglisemik ataklara neden olabilecek tedavi, düşme ve travma riskini dolayısıyla kırık insidansını artırabilir (10,27).

Yapılan osteoporotik kırıklar çalışmasında, 65 yaş ve üstü 9654 kadın ortalama 9.4 yıl izlenmiş ve 40 yaşından sonra diyabet teşhisi konan kadınların, diyabeti olmayanlara kıyasla %30 artmış vertebra dışı kırık riskine ve %82 artmış kalça kırığı riskine sahip olduğu saptanmıştır (28). Yine Japonya'da yapılan kesitsel bir çalışmada, 50 yaşın üzerindeki katılımcılarda spinal ve torasik radyografilerde kırıklar tespit edilmiş ve Tip 2 DM'si olan erkek ve kadınların, lomber omurga kemik yoğunluğu ayarlamasından sonra sırasıyla %373 ve %82 oranında daha yüksek vertebra kırığı riski taşıdıkları bulunmuştur (29). Toplam 7.832.213 katılımcıyı içeren iki meta-analiz çalışmasında da, genel popülasyona kıyasla diyabeti olan bireylerde kalça kırığı insidansının arttığı; Tip 1 DM'de kırık riskinin, Tip 2 DM'den daha yüksek bir insidans gösterdiği belirlenmiştir (30, 31).

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'de artan kırılma riski için mekanizma, hücre içi hipergliseminin neden olduğu düşünülen kalıcı olarak birikmiş AGE ürünlerinin birikmesiyle oluşur. Hiperglisemi, oksidatif stres, AGE, azalmış insülin ve IGF-1 aktiviteleri gibi birçok faktör, diyabete bağlı kemik kalitesini bozarak, kırılabilirliğinde rol oynar. Bu faktörler, kemik oluşturan hücreleri, özellikle osteoblastları ve osteositleri etkiler, bu da kemik oluşumunun azalmasına ve kemiğin yeniden şekillenmesinin bozulmasına neden olur (10,14).

Literatürde diyabetin artmış düşme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu nedenle kemik kırılabilirliğine ek olarak düşme riski de artmış bir kırık riskine neden olur (32). Yaşlı yetişkinlerden oluşan bir kohort çalışmasında, diyabetle ilişkili azalmış periferik sinir fonksiyonu, zayıf görme ve azalmış böbrek fonksiyonu komplikasyonlarının tümünün, artmış düşme riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (33). Osteoporotik kırıklar çalışması, diyabeti olan kadınlarda, özellikle insülin ile tedavi edilenlerde, birden fazla düşme riskinin diyabeti olmayan kadınlara göre iki kattan fazla olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada zayıf denge ve periferik nöropatinin düşme ile ilişkili önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur (32).

Diyabette Kemik Vaskülarizasyonu

Tüm vücut hücrelerine besin ve oksijen sağlamak için sağlıklı bir vaskülarizasyonun olması zorunludur. Ayrıca kemik mikro ortamı içinde anjiyogenez önemlidir ve aslında osteogenez ile bağlantılıdır (2). Kemik vaskülarizasyonu, kemik büyümesi, yeniden şekillenmesi ve yaralanmanın iyileşmesi için kritiktir. Ayrıca vaskülarizasyon sürekli bir oksijen, besin ve gerekli maddelerin tedarikini ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlar. Kardiyak çıktının %10 kadarı karmaşık bir sinüzoid ve klasik kılcak damar sistemi tarafından kemik mineral bölmesine ve kemik iliğine dağıtılır (34). Diyabetik mikroanjyopati, kemik dahil tüm organları etkileyebilir ve muhtemelen kemik kırılabilirliğine katkıda bulunur (35). Kan akışındaki azalma ve yeni damar oluşumundaki bozulma, osteoblast oluşumu ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki azalmalara bu da kemik kalitesinde azalmaya ve kırık iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir (13).

Diyabet Tedavisinin Kemik Üzerine Etkisi

Diyabetin kemik üzerine etkisini kontrol etmek için iki strateji düşünülebilir. Birincisi, kan glukoz seviyelerini kontrol altına almak ve Tip 2 DM komplikasyonlarını önlemek; ikincisi, doğrudan kemik rezorpsiyonunu bloke etmek ve osteoblast fonksiyonunu eski haline getirmektir (2).

İnsülin ve IGF-1

İskeletin boyutu ve kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde tüketilen enerji miktarı nedeniyle iskelet, glikoz metabolizmasına büyük ölçüde bağlı olan bir vücut organıdır. Bu nedenle, insülin sinyalinin kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynaması şartıcı değildir (13). Klinik öncesi çalışmalar insülinin, hem osteoklastların hem de osteoblastların fonksiyonel bir insülin reseptörüne sahip olduğunu ve insülin tedavisinin osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığını göstermiştir. *Yine in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, insülinin kemik üzerinde anabolik bir etki yarattığı ortaya konmuştur (11,36). Bununla birlikte son veriler, hipoglisemi riski daha az olan uzun etkili insülin kullanımında, hipoglisemiye bağlı düşme riskinin, diğer insülinlere kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (11).

IGF-1, osteoblastlarda eksprese edilir ve otokrin ve parakrin yollarla osteoblastik farklılaşmayı ve kemiğin yeniden şekillenmesini destekler. IGF-1, diyabette kemik kırılabilirliğinde rol oynayabilir çünkü zayıf kontrollü diyabet hastalarında serum IGF-1 seviyesinin azaldığı bildirilmektedir (10).

Metformin

Metformin, Tip 2 DM'nin yönetimi için yaygın olarak reçete edilmekte ve uluslararası kılavuzlar tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (37). Etkisini karaciğer glukoz üretimini azaltarak, insülin duyarlılığını artırarak, yağ asidi sentezini inhibe ederek ve oksidasyonu artırarak gösterir. Hayvan çalışmalarının çoğunda, metforminin osteoblastik hücrelerde değişiklikleri indüklediği bilinen AGE ürünlerinin birikimini önleyerek kemik kütlelerini ve gücünü iyileştirdiği üzerinde durulmaktadır (3,38). Klinik gözlemler ise metforminin nötr (39) veya kırık riski üzerinde olumlu (35,40) bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar (TZD), Tip 2 DM'de glisemik kontrolü ve insülin duyarlılığını iyileştirir. *In vivo*, TZD uygulaması kemik iliği yağlanmasına yol açar ve osteoblastogenez azaltarak kemik kaybına neden olur. Aynı doğrultuda, TZD tedavisi alan Tip 2 DM hastalarında dördüncü lomber vertebra gövdesinde kemik iliği yağında artış, osteoblastogenezde azalma ve kalça ve el bileğinde genellikle kadınlarda daha belirgin kırık riski artışı saptanmıştır (2,4).

Sonuç

Uzun hastalık süresi (10 yıl), zayıf glikometabolik kontrol ve diyabet komplikasyonlarının varlığı kırık riskini artırmakta ve diyabeti olan bireylerin değerlendirilmesini daha önemli kılmaktadır. Klinik uygulamada, sağlık profesyonelleri, yüksek kırık riski altındaki hastaları hedef alan kemik koruma müdahalelerine ve düşmeyi önleme stratejilerine odaklanmalıdır. Retinopati ile birlikte azalan görme keskinliği, nöropati, kas aktivitesi ve dengede bozulma gibi risk faktörlerini kontrol etmek için hastanın yaşadığı ortamı iyileştirme (kaygan zeminler, yetersiz aydınlatma, trabzanlar) gibi değiştirilebilir faktörler, düşmeyi önlemeye yönelik önemli önlemlerdir. Yaşamın her aşamasında, kalsiyum, D vitamini ve protein gibi temel kemik besinlerinin diyetle yeterli miktarda alınması kemik sağlığına katkıda bulunur. Diyetle alınan kalsiyum kaynakları tercih edilen bir seçenektir ve kalsiyum takviyesi yalnızca diyetlerinde yeterli kalsiyum alamayan ve osteoporoz için yüksek risk altında olan bireyleri hedeflemelidir. Sigaranın osteoblast aktivitesini bozması nedeniyle, hastalar sigarayı bırakmaya ve güneşli günlerde en az 10-15 dakika dışarıda bulunmaya teşvik edilmelidir. Hastalar, günlük D vitamini üretimini artırmak için yürüme, iyi vücut mekaniği ve iyi bir duruşun yanı sıra açık havada günlük ağırlık taşıma aktivitesi için teşvik edilir. Hipergliseminin kemik üzerindeki patofizyolojik değişikliklerini önlemek için kan şekerinin kontrol altında tutulması gereklidir. Hasta/ailesine diyabette artan kırık riski ve dikkat edilmesi gereken hususlar ve kemik sağlığını iyileştirmek adına öneriler sunulmalıdır. Bu davranış değişikliği önerileri hastanın sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmesine ve kendi kendine bakımı geliştirmesine yardımcı olacaktır.

Bilgilendirme

Bu derlemeye yazarların katkı oranı beyanı şu şekildedir: fikir ve kavram BD; tasarım BD; denetleme SH; literatür tarama BD, SH; literatür verilerinin analizi ve yorumlaması BD, SH; makalenin yazımı BD; eleştirel düşünme SH. Derleme yazımı ile ilgili herhangi bir kurum ya da kuruluşun destek alınmamıştır.

Bu derleme araştırma ve bilimsel yayın etiğine uyularak yazılmıştır. Araştırmacılar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 14. Basım (Çevrimiçi Yayın). Ankara.
2. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect* 2019;8(3):R55-R70.
3. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. & IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:208–219.
4. Rathinavelu S, Guidry-Elizondo C, Banu J. Molecular modulation of osteoblasts and osteoclasts in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;6354787.
5. Murray CE, Coleman CM. Impact of diabetes mellitus on bone health. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4873.
6. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(232):210-6.
7. Folk JW, Starr AJ, Early JS. Early wound complications of operative treatment of calcaneus fractures: analysis of 190 fractures. *J Orthop Trauma* 1999;13(5):369-72.
8. Retzepi M, Donos N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(7):673-81.
9. Keleştimur H. Paratiroit hormonu ve kalsiyum-fosfat metabolizması. İçinde Ağar E, İnsan fizyolojisi.1. Basım. İstanbul Tıp Kitapevleri; 2021:966-967
10. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes mellitus-induced bone fragility. *Intern Med* 2018;57(19):2773-2785.
11. Eller-Vainicher C, Cairolì E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus bone fragility. *J Diabetes Res* 2020;7608964.
12. Al-Hariri M. Sweet Bones: The Pathogenesis of bone alteration in diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:6969040.
13. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia* 2017;60(7):1163-1169.
14. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018;4:9.
15. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2019;19(1):31.
16. Canecki-Varžić S, Prpić-Križevac I, Bilić-Ćurčić I. Plasminogen activator inhibitor-1 concentrations and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2016;16:14.
17. Chaiban JT, Nicolas KG. Diabetes and bone still a lot to learn. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2015;13(1):20–35.
18. Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of bone fragility in patients with diabetes. *Calcif Tissue Int* 2017;100(2):122–132.
19. Piccinin MA, Khan ZA. Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. *Adipocytes* 2014;3(4):263–272.
20. 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(7):1573-8.
21. Madsen JOB, Jørgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes-a systematic review. *Pediatr Diabetes* 2019;20:510–522.
22. Takashi Y, Ishizu M, Mori H, Miyashita K, Sakamoto F, Katakami N, et al. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2019;14:e0216416.
23. Massera D, Biggs ML, Walker MD, Mukamal KJ, Ix JH, Djousse L, et al. Biochemical markers of bone turnover and risk of incident diabetes in older women: the cardiovascular health study. *Diabetes Care* 2018;41:1901–1908.
24. Vlot MC, den Heijer M, de Jongh RT, Vervloet MG, Lems WF, de Jonge R., et al. Clinical utility of bone markers in various diseases. *Bone* 2018;114:215–225.
25. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):3031-7.
26. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Relationship between bone biochemical markers versus glucose/lipid metabolism and atherosclerosis; a longitudinal study in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:393-399.
27. Lee RH, Sloane R, Pieper C, Lyles KW, Adler RA, Van Houtven C, LaFleur J, Colón-Emeric C. Glycemic control and insulin treatment alter fracture risk in older men with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2019;34(11):2045-2051.
28. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):32–38.
29. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):702–709.
30. 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.
31. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:219–228.
32. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls. *Diabetes Care* 2002;25(10):1749–1754.
33. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, De Rekeneire N, Strotmeyer ES, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31(3):391–396.
34. Lafage-Proust MH, Roche B, Langer M, Cleret D, Vanden Bossche A, Olivier T, et al. Assessment of bone vascularization and its role in bone remodeling. *Bonekey Rep* 2015;4:662.
35. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes* 2019;10(8):421-445.

36. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetologica* 2018;55(4):305–314.
37. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ada) and the european association for the study of diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
38. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015;26(8):2073–2089.
39. Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT. Does Sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1963–1969.
40. Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2017;95:136–142.