T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA EKSENATİD KULLANIMININ KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2025

T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA EKSENATİD KULLANIMININ KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa-2025

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....i

Şekil Listesi.....iv

Tablo Listesi.....v

Özet.....vii

İngilizce Özet.....viii

Giriş ve Amaç.....1

Genel Bilgiler.....3

Gereç ve Yöntem.....16

Bulgular.....19

Tartışma ve Sonuç.....34

Kaynaklar.....39

Teşekkür.....44

Özgeçmiş.....45

KISALTMALAR

1. ST PG: 1. Saat plazma glukozu

2. ST PG: 2. Saat plazma glukozu

3. ST PG: 3. Saat plazma glukozu

HbA1c: Hemoglobin A1c (HbA1c)

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

ALP: Alkalen fosfotaz

APG: Açlık plazma glukozu

ASCVD: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)

BAG: Bozulmuş açlık glukozu (İmpaired fasting glucose)

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (İmpaired glucose tolerance)

DM: Diabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerül filtrasyon Hızı

GLP-1: Glukagona Benzeri Peptid-1 (Glucagon Like Peptid-1)

GLP-1 RA: Glukagona Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists)

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HF: Kalp yetmezliği (Heart failure)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin Like Growth Factor-1)

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KH: Karbonhidrat

KMY: Kemik mineral yoğunluğu (BMD)

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PG: Plazma glukoz

PPG: Post prandial glukoz

PTH: Parathormon

SD: Standart deviasyon

SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tip 1 DM: Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 diyabetes mellitus

TSH: Tiroid stimulan hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

YRG: Yüksek risk grubu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Başlangıç ölçümüne göre Femur Total KMY skorunda azalma gözlenmesini öngörmeye yönelik ROC analizi

Şekil 2: Başlangıç ölçümüne göre Femur Total KMY skorunda azalma gözlenmesi durumunda VKİ düzeyindeki değişimin eşik değeri için interaktif nokta diyagramı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo-1: Diyabet Semptomları
Tablo-2: Diyabet tanısı
Tablo-3: Amerikan Diyabet Derneği Tarafından Belirlenen Prediyabet Kriterleri
Tablo-4: Glisemik Hedef
Tablo-5: İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar
Tablo-6: Osteoporotik kırık risk faktörleri
Tablo-7: Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı
Tablo-8: Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri
Tablo-9: Osteoporoz tedavisi
Tablo-10: Hastaların demografik özellikleri
Tablo-11: Hastaların komorbid hastalıkları
Tablo-12: Hastaların eksenatid öncesinde kullandıkları ilaca göre dağılımı
Tablo-13: Eksenatid başlandığındaki biyokimyasal değerleri
Tablo-14: Eksenatid kullanımı sonrası laboratuvar ve kilo değişimleri
Tablo-15: DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırılması
Tablo-16: Femur bölgesi DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin D vitamini düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması
Tablo-17: Lomber bölge DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin D vitamini düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması
Tablo-18: Eksenatid kullanım süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişki
Tablo-19: Diyabet süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişki
Tablo-20: GFR, HbA1C ölçümlerinin başlangıç ve kontrol dönemleri üzerinden hesaplanan değişim miktarları ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler

Tablo-21: Kalsiyum, Fosfor ve Parathormon ölçümlerinin başlangıç ve kontrol dönemleri üzerinden hesaplanan değişim miktarları ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler

Tablo-22: DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin VKİ düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması

ÖZET

Çalışmamızda, osteoporoz için önemli risk faktörlerinden biri olan diabetes mellitusun tedavisinde yaygın olarak kullanılan eksenatidin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 2015-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde tip 2 diabetes mellitus tanısıyla takip edilen ve eksenatid tedavisi başlanarak en az 6 ay izlenen 37 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi başlangıcına ve kontrol dönemine (6-18 ay) ait demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve kemik dansitometrisi ölçümleri kaydedildi. Tedavi başlangıcı ile 6-18. ay arasındaki veriler karşılaştırılarak analiz yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı 55,14 ± 7,20 yıl (36-70 yıl) olarak hesaplandı. Hastaların %91,9'u kadın, %8,1'i erkekti. Başlangıç ve 6-18. ay değerleri karşılaştırıldığında, literatürle uyumlu olarak HbA1c ve açlık plazma glukoz düzeylerinde anlamlı azalma tespit edildi. Kalsiyum, parathormon, 25-OH D vitamini ve fosfor değerlerindeki değişiklikler ile DEXA ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte, literatürdeki sonuçlardan farklı olarak, femur total KMY değerinde ve T skorunda anlamlı bir düşüş gözlemlendi (sırasıyla $p = 0,025$ ve $p = 0,023$).

Eksenatid ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur. Bu çalışmada, femur total T ve KMY skorlarında hafif bir azalma dışında kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Diyabet ve osteoporoz arasındaki karmaşık ilişki dikkate alındığında, eksenatidin KMY üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eksenatid, osteoporoz, DEXA, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

Retrospective Investigation Of The Effect Of Exenatide Use On Bone Metabolism In Patients With Type 2 Diabetes

In our study, we aimed to investigate the effects of exenatide, a widely used treatment for diabetes mellitus, which is one of the significant risk factors for osteoporosis, on bone mineral density (BMD). The study included 37 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus who were followed up at the Department of Internal Medicine and the Division of Endocrinology and Metabolism, Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital, between 2015 and 2023. These patients were initiated on exenatide treatment and followed for at least six months. Demographic and clinical characteristics, laboratory findings, and bone densitometry measurements of the patients at the beginning of the treatment and the follow-up period (6-18 months) were recorded. Data from the treatment initiation and the 6-18 month period were compared and analyzed.

The median age of the patients included in the study was 55.14 ± 7.20 years (range: 36-70 years). Of the participants, 91.9% were female, and 8.1% were male. When the baseline and 6-18 month values were compared, a significant reduction in HbA1c and fasting plasma glucose levels was observed, consistent with the literature. No significant differences were found in calcium, parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D, phosphorus levels, or DEXA measurements. However, unlike the results reported in the literature, a significant reduction was observed in femur total BMD values and T-scores ($p = 0.025$ and $p = 0.023$, respectively).

Studies evaluating the relationship between exenatide and bone mineral density have yielded conflicting results. In this study, no significant changes in BMD were observed, except for a slight reduction in femur total T-scores and BMD values. Considering the complex relationship between

diabetes and osteoporosis, further prospective studies with larger patient groups are needed to better understand the effects of exenatide on BMD.

Keywords: Exenatide, osteoporosis, DEXA, bone mineral density

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülinin yetersiz üretimi veya periferik dokularda insülinin etkilerine karşı gelişen direncin sonucu olarak, vücutta yüksek glukoz seviyeleriyle karakterize ve birden fazla organı etkileyerek sistemik komplikasyonlara yol açan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Dünya genelinde her 10 yetişkinden biri DM ile yaşamaktadır (1).

DM ve osteoporoz arasındaki etkileşim karmaşık bir yapıya sahiptir. Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM), kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azaltabilen ve kırık riskini artırabilen bir durum olarak bilinmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda KMY'de düşme saptanmıştır (2). Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) ile osteoporoz arasındaki ilişki daha az anlaşılmakla birlikte 6655 hasta ile yapılan Rotterdam çalışması Tip 2 DM tanısı olan bireylerin daha yüksek KMY değerlerine sahip olduğunu doğrulamaktadır (3). DM daha yüksek KMY ile ilişkilendirilse de yapılan çalışmada diyabetli kadınlar, ortalama olarak daha yüksek kemik yoğunluğuna sahip olmalarına rağmen bu hastalarda vertebra dışı kırık riskinin arttığını göstermiştir (3).

Diyabetin kemik frajilitesine yol açan patofizyolojik mekanizmaları karmaşıktır. Hiperglisemi, oksidatif stres ve kollajen özelliklerini bozan, kemik iliği yağlanmasını arttıran, visseral yağdan inflamatuar faktörler ve adipokinlerin salınımını tetikleyen ve potansiyel olarak osteosit fonksiyonlarını değiştiren ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi gibi faktörleri içerir. Ayrıca tedaviye bağlı hipoglisemi ve düşme eğilimindeki artış gibi ek faktörler de diyabetli hastalarda kırık riskinin artmasına katkıda bulunur (4).

Yapılan çalışmalarda glukagon benzeri peptid-1 reseptörlerinin (GLP-1) veya diğer enterik inkretinlerin kemik üzerinde potansiyel anabolik ve antiresorptif etkileri gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu ilaçların Tip 2 DM hastalarında uzun vadeli kemik üzerindeki etkileri dikkatle araştırılmalıdır (5).

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), GLP-1

reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, α-hücrelerden glukagon salgısını baskılar, mide boşalmasını geciktirir ve tokluk hissini güçlendirir. Eksenatid, bu grubun kısa etkili bir temsilcisidir. Özellikle postprandiyal glukoz kontrolünde daha etkili olan eksenatid, öğün öncesi olmak üzere günde iki kez subkutan uygulanır (1).

Literatürde eksenatidin kemik döngüsü üzerine olan etkisi ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmada eksenatid, insülin ve pioglitazon ile 24 haftalık tedavi glikoz kontrolünü iyileştirmiş, ancak KMY ve kemik dönüşüm belirteçlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (6).

Yapılan meta-regresyon analizinde ise GLP-1 RA diğer anti-hiperglisemik ilaçlarla birlikte ya da yalnız başına kullanımının kırık riski ile olan ilişki üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (7).

Bir sistematik derlemede; hayvan modelleri GLP-1 RA'ların olumlu iskelet etkilerini desteklese de insan çalışmalarında bu ilaçların KMY ve kemik dönüşüm belirteçleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını ortaya koyulmuştur. Ayrıca, GLP-1 RA'ların kırık riski ile ilişkili olmadığı, diğer anti-hiperglisemik ilaçlarla benzer güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür (8).

Çalışmamızda Tip 2 DM tanısı ile takip edilmekte olup eksenatid başlanan hastalarda; kemik mineral metabolizması üzerinde etkili olabilecek kalsiyum, fosfor, parathormon, 25-hidroksi (OH) D vitamini değerleri ile kemik dansitometrisindeki femur boyun, femur total ve lomber vertebraların (1-4) KMY, T ve Z skorlarındaki 6-18 aylık değişimlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesini ve eksenatidin kemik dansitesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

DM, insülinin yetersiz üretimi veya periferik dokularda insülinin etkilerine karşı gelişen direncin sonucu olarak, vücutta yüksek glukoz seviyeleriyle karakterize edilen ve birden fazla organı etkileyerek sistemik komplikasyonlara yol açan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur (1).

Hiperglisemi ve ilişkili karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları, genellikle mikro ve makrovasküler yapılarda meydana gelen yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkilidir ve zamanla progresif bir seyir izler. Mikro ve makrovasküler disfonksiyon, doku hasarı, fonksiyon kaybı ve nihayetinde organ yetmezliği ile sonuçlanabilecek patolojik değişimlere yol açar. Bu komplikasyonlar, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi makrovasküler bozukluklarla karakterizedir ve artan morbiditeye, mortaliteye neden olmaktadır (9).

Tablo-1'de diyabetin semptomlarından bahsedilmektedir.

Tablo-1: Diyabet Semptomları (1)

Klasik semptomlar:	**Daha az görülen semptomlar:**
poliüri	bulanık görme
polidipsi	açıklanamayan kilo kaybı
polifaji veya iştahsızlık	inatçı infeksiyonlar
halsizlik	tekrarlayan mantar enfeksiyonları
çabuk yorulma	kaşıntı
ağız kuruluğu	
noktüri	

1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon erişkin birey DM tanısı ile yaşamakta olup; DM prevalansında devam eden küresel artış ile bu sayının

2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu dramatik artışta, değişen yaşam tarzı özellikleri ile birlikte artan obezite prevalansı önemli rol oynamaktadır. Ayrıca 541 milyon erişkinde bozulmuş glukoz toleransı mevcut olup DM ve ilişkili hastalıklar nedeniyle 2021 yılında 6,7 milyon birey yaşamını kaybetmiştir (10).

Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF) 2021 yılı verilerine göre Türkiye'de 9 milyon diyabetli birey mevcut olup, 2045 yılında bu sayının 13,4 milyona uluşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde 20-79 yaş arası DM prevalansı %15,9 olarak kaydedilmiştir. Tanı almamış 3,7 milyon diyabetli erişkin olduğu tahmin edilmektedir (10).

1.3 Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo-2'de görülmektedir .

Tablo-2: Diyabet tanısı (1)

	AŞİKAR DM	İZOLE BAG	İZOLE BGT	BAG+ BGT	YRG
APG (≥ *8 S AÇLIKTA)*	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 MG/DL + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/ mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

BAG: Bozulmuş açlık glukozu BGT: Bozulmuş Glukoz toleransı YRG:Yüksek risk grubu
OGTT: Oral glukoz tolerans testi PG: Plazma glukozu APG: Açlık plazma glukozu

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. Aşikar DM tanısı için 4 tanı kriterinden herhangi birisi

yeterli iken izole BAG, izole BGT, BAG+BGT için her iki kriterin bulunması şarttır.

DM ilişkili semptom varlığında açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve/veya hemoglobin A1c (HbA1c) çalışılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında tanının başka bir gün, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu tetkikler ile aşikar diyabet tanısı konulamamış fakat glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır (1).

Prediyabet ise normoglisemi ile diyabet arasında bir geçiş evresi olup diyabete ilerleme riskini arttırmasının yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (11). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenen prediyabet kriterleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Amerikan Diyabet Derneği Tarafından Belirlenen Prediyabet Kriterleri (11)

1-Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl aralığında olması
2-OGTT 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl aralığında olması
3-HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması

1.4 Diabetes Mellitusta Sınıflama

Diyabet bilinen patolojik ve etyolojik mekanizmalara göre dört ana grupta sınıflanır: Tip 1, tip2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet (GDM) (1).

1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliği ile karakterize olup tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur. Vakaların %90'ında otoimmün, %10'unda ise non-otoimmün (idiyopatik) b-hücre yıkımı görülür. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler (virüsler, toksinler, stres) otoimmüniteyi tetikleyerek b-hücre rezervinin %80-90 oranında azalmasına ve klinik semptomların ortaya çıkmasına yol açar. Hastalık genellikle akut başlangıç gösterir; bu nedenle tanıda HbA1c yerine APG düzeyleri dikkate alınmalıdır.

Otoimmün süreçte, evre 1 ve 2 asemptomatik iken evre 3'te hiperglisemi ve klinik belirtiler belirginleşir ve adacık otoantikorları geçici olarak pozitifleşir (1).

Hiperglisemiye ilişkin ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır (1).

Tanı sürecinde otoantikorlar araştırılabilir. C-peptid düzeyi, pankreas b-hücre rezervini değerlendirmede faydalıdır ancak rutin ölçümü gerekli değildir (1).

1.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, diyabetin en yaygın şekli olup, hastaların çoğunda insülin direnci ile birlikte insülinin kompansatuvar sekresyon yetersizliği bulunur. Tip 1 DM'den farklı olarak, tip 2 DM'de insülinin tam eksikliği değil, rölatif eksikliği söz konusudur (12). Hücre düzeyindeki post-reseptör defekti nedeniyle, organizmanın ürettiği insülin etkili bir şekilde kullanılmaz ve glukozun hücrelere geçememesine, dolayısıyla enerji üretiminin aksamasına yol açar. Sonuç olarak, hiperglisemi yavaş bir şekilde gelişir ve genellikle hastalar asemptomatik olur. Bunun sonucu olarak Tip 2 DM tanı konulmadan yıllarca devam edebilir. Hastalar asemptomatik olmasına rağmen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir.

Tip 2 DM genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkmakla birlikte son 10-15 yılda obezite oranlarındaki artışa bağlı olarak çocukluk ve adölesan dönemlerinde de sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Hastalık, güçlü bir genetik yatkınlık ile ilişkilidir ve genetik faktörlerin yoğunluğu arttıkça, sonraki kuşaklarda diyabet riski yükselir ve hastalık daha erken yaşlarda başlar. Çoğu hastada vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m²'nin üzerindedir. Tip 2 DM başlangıcı çoğunlukla asemptomatik olduğundan, hastalık sinsi bir şekilde ilerler. Ancak bazı hastalar, bulanık görme, ellerde ve ayaklarda uyuşma veya karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesindeki gecikmeler nedeniyle doktora başvurabilir (12).

1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikte diyabetin tespiti amacıyla, gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılan tarama ve tanı amaçlı OGTT, erken teşhis için mutlaka

gereklidir. Anne kanındaki plazma glukoz seviyelerinin yüksekliği erken dönemde belirlenerek, hipergliseminin fetüs üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi için zamanında önlemler alınabilir (13).

1.5 Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri

Glisemik hedefler bireysel olarak belirlenmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, sık tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar veya diğer eşlik eden hastalıklar mevcutsa ya da diyabet kontrolü uzun süre kötü durumda ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda A1c hedefi %8,5 (69 mmol/mol) seviyelerine kadar belirlenebilir (1). Tablo-4'te diyabette glisemik hedefler belirtilmektedir.

Tablo-4: Glisemik Hedef (1)

	HEDEF	**GEBELİKTE**
HbA1c	≤ %7 (53 mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.ST PPG	-	<140mg/dl (tercihen 120 mg/dl)
2.ST PPG	<160 mg/dl	< 120 mg/dl

PPG: Post prandial glukoz PG: Plazma glukozu

1.6 Diyabet Tedavisi

Diyabetik hastaların tedavisi birey odaklı ve ortak karar verme yaklaşımı ile belirlenmelidir. İlaç seçimi yapılırken hastanın kardiyovasküler ve renal hastalık riski, hipoglisemi riski, eğitim durumu, ilacın kilo üzerindeki etkisi, maliyeti, ilaca erişim kolaylığı ve hastanın bireysel tercihleri dikkate alınmalıdır (14).

Diyabette tedavi yönetimi; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi, glisemik kontrol, kardiyovasküler ve diğer

uzun vadeli risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve insülin veya lipid metabolizması bozukluklarını alevlendirebilecek ilaçlardan kaçınılmasını içerir (15). Temelde diyabet tedavisi; eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi şeklinde üç başlık altında yürütülmelidir.

1.6.1 Diabetes Mellitusta Farmakolojik Tedavi

Diyabette farmakolojik tedavi glisemik regülasyonda önemli bir basamaktır. Diyabetin medikal tedavisinde insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılabilmektedir.

1.6.2 İnsulin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar

İnsülin dışındaki antihiperglisemik ilaçlar Tablo-5'de görüldüğü üzere 6 ana gruba ayrılmaktadır.

Tablo-5: İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar (1)

Biguanidler: Metformin
İnsülin salgılatıcılar (Sekretogoglar): Sülfonilüre Ve Glinidler
Tiazolidindionlar : Pioglitazon
Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz
İnsülinmimetikler (İnkretin bazlı ilaçlar): GLP1-RA Ve Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri
Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i): Dapagliflozin Ve Empagliflozin

1.6.3 Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 RA, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, α-hücrelerden glukagon salgısını baskılar, mide boşalmasını geciktirir ve tokluk hissini güçlendirir. Eksenatid, liraglutid, semaglutid (oral ve subkutan form), liksisenatid, albiglutid ve dulaglutid bu gruba dahil ilaçlardır. GLP-1 RA'lar, insülin salınımını glukoza bağımlı şekilde artırdığı için hipoglisemi riski düşüktür. Ayrıca, sistolik kan basıncında birkaç mmHg'lik düşüş ve kilo kaybı sağlama potansiyeline sahiptir (1).

GLP-1 RA'ların, Tip 2 DM hastalarında başlangıç vücut ağırlığının

ortalama %2-7'si (veya 2-7 kilogram) kadar kilo kaybı sağlama konusundaki güçlü etkileri, bu ajanların obez ancak diyabeti olmayan bireylerde (genellikle bozulmuş açlık glukozu veya glukoz toleransı olan prediyabetik bireylerde) yeni bir farmakolojik tedavi seçeneği olarak araştırılmasına yol açmıştır. Doz-cevap ilişkilerinde, glisemik kontrol için daha düşük dozların etkili olduğu, ancak kilo kaybı için daha yüksek dozların gerektiği gözlemi, bu ajanların doz optimizasyonuna yönelik yeni stratejilere olanak sağlamaktadır (16).

Eksenatid, bu grubun kısa etkili bir temsilcisidir. Özellikle postprandiyal glukoz kontrolünde daha etkili olan eksenatid, öğün öncesi olmak üzere günde iki kez subkutan uygulanır. Eksenatidin enerji alımını azaltmadaki etkisinde, hipotalamik yanıtın belirleyici bir rol oynadığı işaret edilmektedir (1).

Liraglutid ve semaglutid, diyabetten bağımsız olarak obezite tedavisi endikasyonuna da sahiptir. Randomize kontrollü çalışmalarda semaglutidin, karşılaştırılan diğer ilaçlara göre daha etkili HbA1c düşüşü ve kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (17). Tirzepatid, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) etkisine ek olarak glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid reseptörlerine de agonist etki gösterdiği için "dual inkretin agonisti" olarak adlandırılmaktadır (18).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD), kalp yetmezliği (HF) ve/veya kronik böbrek hastalığı (KBH) riski yüksek veya bu durumları mevcut olan Tip 2 DM'li yetişkinlerde, ilk basamak tedavide GLP-1 RA önermektedir (14,19). Yapılan çalışmada haftada bir uygulanan uzatılmış salımlı eksenatid ile ilgili sonuçları da bildirmiştir. Çalışmada, uzatılmış salımlı eksenatid kullanımında majör advers kardiyovasküler olayların sayısal olarak plaseboya kıyasla daha düşük olduğu bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (20). Başka bir çalışmada kardiyovasküler riski yüksek olan Tip 2 DM hastalarında, semaglutid kullanan bireylerde kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü ve non-fatal inme oranları, plasebo kullanan bireylere kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (21).

Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Bu etkiler, tedaviye başlangıçta veya doz arttırımı sırasında daha belirgin olup genellikle kısa süreli ve kendiliğinden düzelen epizotlardır. Yan etkilerin

önlenmesinde dozun yavaş ve kademeli artırıldığı titrasyon rejimleri etkili bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Ayrıca, kısa etkili ajanlar veya metformin ve insülin gibi tedavilerle kombinasyonlarda yan etkiler daha sık gözlenebilir; bu durumda da yavaş titrasyon yöntemleri riskleri azaltmada etkili bulunmuştur (22). Ciddi yan etkiler arasında pankreatit ve safra taşı oluşumu dikkat çekmektedir. Akut pankreatit şüphesi mevcutsa ilaç derhal kesilmelidir. Safra taşı hastalığı bulunan hastalarda bu ilaçların dikkatli kullanılması önerilmektedir. Deneysel çalışmalarda liraglutidin tiroid bezinde C-hücre hiperplazisine neden olduğu gözlemlenmiş ve bu nedenle medüller tiroid kanseri açısından izlem önerilmiştir. Semaglutid ile yapılan çalışmalarda diyabetik retinopati kötüleşmeleri bildirilmiştir.

Bu ilaçlar, pankreatit veya pankreas kanseri öyküsü olanlar, belirgin gastrointestinal hastalıkları bulunanlar, medüller tiroid kanseri veya Tip 2 Multipl Endokrin Neoplazi sendromu bulunanlar ile gebelik ve emzirme dönemindeki bireylerde kontrendikedir.

Tüm olumlu özelliklerine rağmen GLP-1 RA'ların yüksek maliyetli olması önemli bir dezavantajdır.

2.1 Osteoporoz Tanımı ve Epidemiyoloji

Osteoporoz, kemik kütlesindeki azalma ve kemik dokusunun mikromimarisindeki bozulma sonucunda, kemik kırılganlığında artışa ve kırık riskine yol açan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (23).

Türkiye’de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12,9 ve erkeklerde % 7,5'tir. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24,000/yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır (24).

Hastalığın başlıca komplikasyonu olan kemik kırıkları, çeşitli sağlık sorunlarına ve hatta ölüme yol açabilmektedir; ancak genellikle kırık oluşana kadar hastalık sessiz bir seyir izler (25).

Kalça kırığı olanlarda kırık sonrası 2 yıl içinde mortalite oranı %12-20'dir. Yaşlılarda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlere neden olurken, hastaların %50'si kalan yaşamlarını başkalarına bağımlı halde geçirmek zorunda kalmaktadır. Tespit edilen her kırık, diğer bölgelerde de gelişebilecek yeni kırıkların habercisidir (26, 27).

2.2 Osteoporoz Etyoloji ve Sınıflandırması

Yaşam boyunca kemiğin yapım ve yıkım döngüsü ile kemik sağlığının idamesi için yeniden şekillenme devam eder. Günlük yaşamda fark edilmeksizin mikrotravma ve mikrokırıklar oluşmaktadır. Eğer remodelling ile bu mikrokırıklar tamir edilmezse makrokırık olarak karşımıza gelecektir.

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır (23).

Primer osteoporoz iki başlık altında incelenir:

1. Tip I osteoporoz (İnvolusyonel osteoporoz Tip I): Menopoz sonrası, endojen östrojen eksikliğine bağlı olarak daha çok trabeküler kemikte kaybın görüdüğü tiptir. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

2. Tip II osteoporoz (İnvolusyonel osteoporoz Tip II) : Yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak da isimlendirilen kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinste yaşa bağlı kaybı sonucu gelişen tiptir.

3. Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımına bağlı gelişen osteoporozdur.

Primer osteoporoz prevalansı; erkek kadın oranı 4/5,7'dir. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir (1,28).

Daha önce yapılan araştırmalara göre, DM tanılı kan şekeri regüle edilemeyen hastalarda, nefropati veya nöropati gelişmiş diyabetik bireylerde, sıklıkla osteoporozun ve buna bağlı komplikasyonların eşlik ettiği gözlemlenmiştir (29).

Tablo-6’da osteoporotik kırık için risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo-6: Osteoporotik kırık risk faktörleri (28)

Risk Faktörleri	Diğer Faktörler
Yaş >65	Romatoid artrit
Frajilite kırıkları	Hipertiroidi
3 aydan uzun süre ≥5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı	Uzun dönem antikonvülzan tedavi
Malabsorpsiyon	Düşük diyet kalsiyum alımı
Primer hiperparatiroidizm	Sigara
Düşme riski	Aşırı alkol tüketimi
Osteopeni	Belirgin kilo kaybı
Hipogonadizm	Düşük VKİ (<20 kg/m2)
Erken menopoz (45 yaş öncesi)	Uzun dönem heparin tedavisi

2.3 Osteoporozda Tanı Yöntemi

Osteoporoz tanısı KMY ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konulmaktadır. Osteoporoz tanısında önerilen yöntem, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) tekniği ile KMY ölçülmesidir. KMY taranan alanın her santimetrekare başına mineral gramı cinsinden (g/cm²) ifade edilmesidir. Yaş, cinsiyet ve etnik gruba göre uyarlanmış bir referans popülasyonu ile karşılaştırma (Z skoru) veya aynı cinsiyetteki genç yetişkin referans popülasyonu ile karşılaştırma (T skoru) hesaplanırken, hastanın KMY değeri, referans popülasyonunun ortalama KMY değerinden çıkarılır ve referans popülasyonunun standart sapmasına (SD) bölünür (23,29).

Osteoporoz tanısı için değerlendirme yapılırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılmaktadır.

Merkezi (lomber, omurga ve kalça) ve periferik (önkol, topuk, parmaklar) iskelet bölgelerini ölçen mevcut teknolojiler, belirli bölgelerdeki kırık riskini ve genel iskelet kırığı riskini değerlendirmede fayda sağlar (23).

Absorpsiyon teknikleri dışında, kantitatif ultrasonografi ve konvansiyonel bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler, iskelet durumu değerlendirmelerinde yeterli geçerliliğe sahip olmadıkları için osteoporoz tanısında önerilmemektedir.

Osteoporoz taramasının temel amacı, frajilite kırığı riski taşıyan ve risk azaltıcı müdahalelerden fayda sağlayabilecek bireyleri erken dönemde tespit ederek önleyici tedaviye başlamaktır (1,28).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen osteoporoz tanı kriterleri Tablo-7'de sunulmuştur (30).

Tablo-7: DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı (30)

SINIFLAMA	KMY	T SKORU
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1,0 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

DEXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitörizasyonunda da faydalıdır (31).

KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalar KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir ve ilerideki olası kırık riskinin mükemmel bir göstergesidir (23).

Tablo-8: Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri (28)

Kategori	Belirteçler
Kemik Yıkım Belirteçleri	- Serum Tip 1 kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları - İdrar N telopeptid
Kemik Yapım Belirteçleri	- Serum kemik spesifik alkalen fosfatazı - Osteokalsin - Serum prokollajen tip I N propeptid

Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak 2 kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz netleştirilememiştir. Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olmaktadır. Biyokimyasal kemik döngü belirteçlerinden Tablo-8'de bahsedilmiştir.

2.4 Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi

KMY; yaş, menopozal durum, yaşam tarzı, kullanılan ilaçlar, hipogonadal durumlar, gastrointestinal emilim bozuklukları, DM ve obezite gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir.

KMY değerlendirmesi yapılırken laboratuvar incelemeleri arasında tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), 25-OH D vitamini, alanin aminotransferaz, alkalen fosfotaz (ALP), kreatinin, total protein, albümin, tiroid stimulan hormon (TSH) ve foliküller stimulan hormon ölçümleri yer almalıdır. KMY'den bağımsız olarak, tedavi edilmemiş hastalarda kırık riski, kemik kayıp hızı ve tedaviye uyumu değerlendirmek amacıyla tedavinin 3-6, aylarında tekrar yapılabilir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası KMY değişikliklerini izlemek, ilaca ara verme ve yeniden başlama zamanını belirlemek için kullanılabilir.

Bununla birlikte, osteoporoz tanısında doğrudan yeri bulunmayan kemik yıkım belirteçleri (serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları, idrar N telopeptid) ve kemik yapım belirteçleri (serum kemik spesifik

alkalen fosfatazi osteokalsin, serum prokollajen Tip I N propeptid) her merkezde rutin olarak ölçülememektedir.

Kemik mineral metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda, yaşla birlikte doğal bir fizyolojik süreç olarak hem kortikal hem de trabeküler KMY'de azalma meydana geldiği gösterilmiştir. DEXA maliyeti uygun, hızlı uygulanabilir, kolay erişilebilir ve ölçüm sırasında düşük düzeyde radyasyon maruziyeti sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. DEXA, genellikle klinik olarak önemli kemik bölgeleri olan lomber vertebra ve kalça ölçümleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Ancak, bu yöntemin en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve cihaz kalibrasyonuna bağlı olarak ölçüm hatalarının oluşabilmesidir.

2.5 Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisi Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Osteoporoz tedavisi (28)

Farmakolojik Tedavi	
- Bifosfonatlar	Osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Örnek: Alendronat, Risedronat. İbandronat, Zoledronik asit.
- Denosumab	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) inhibitörü olarak kemik yıkımını önler.
-Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	Östrojen reseptörlerine seçici bağlanarak kemik rezorpsiyonunu azaltır. Örn: Raloksifen.
- Parathormon Analogları	Kemik yapımını uyarır. Örn: Teriparatid.
- Romosozumab	Sklerostin inhibitörü olarak kemik yapımını artırır ve kemik yıkımını azaltır.
- Kalsitonin	Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder; ancak etkinliği sınırlıdır ve genellikle alternatif tedavilere toleranssızlık durumunda kullanılır.
- Kalsiyum	Günlük ihtiyacın karşılanması için önerilir.
- D Vitamini	Kalsiyum emilimini artırır ve kemik mineralizasyonunu destekler.
Yaşam Tarzı Değişiklikleri	
- Beslenme	Kalsiyum ve D vitamini açısından zengin bir diyet önerilir.
- Egzersiz	Ağırlık taşıyan ve direnç egzersizleri kemik kütlesini artırabilir.
- Düşmeyi Önleme	Düşmeyi önlemek için evdeki güvenlik önlemleri alınmalı, denge egzersizleri yapılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2023-24/12 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde subkutan kısa etkili eksenatid başlanmış ve en az 6 ay kullanmış olan 37 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların ad soyad, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, vücut kitle indeksi, eksenatid başlangıç tarihi, takip süresi (ay), komorbid hastalıkların varlığı (hipertansiyon, romatizmal hastalık, menapozal durum, hipertiroidi, hipotiroidi), eksenatid öncesi statin, insülin, oral antidiyabetik, glukokortikoid, orlistat kullanım varlığı, eksenatid başlangıcında yapılan vizitte alınmış olan ve en az 6 ay kullanım sonrasındaki tam kan sayımı, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, klorür, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, (ALP), TSH, HbA1c, APG, kalsiyum, fosfor, PTH, 25-OH vitamin D, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserit ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), total kolesterol gibi laboratuvar değerleri ile başlangıçta ve 6-18 ay arasında istenen DEXA ölçümleri kaydedilmiştir.

Hastaların kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrası alınmış olup, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

Hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA ile yapılmıştır. Horison DEXA cihazı kullanılmıştır. Ölçüm bölgesi olarak lomber vertebralar

(L1-4), femur boynu, trokanter alanı değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm2 olarak ve toplum verilerine göre hesaplanan T ve Z skorları kaydedildi.

T skoru: Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki genç erişkin popülasyonun ortalama KMY ölçümlerinin kaç SD altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir.

Z skoru: Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyet ve yaştaki popülasyonun ortalama KMY ölçümlerinin kaç SD altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir.

DSÖ sınıflamasına göre postmenapozal kadınlarda; T skoru ≥ -1 SD normal, T skoru -1 SD ile -2,5 SD arasında osteopeni, T skoru ≤ -2,5 SD osteoporoz ve T skoru ≤ -2,5 SD ve frajilite kırığının olması ciddi osteoporoz olarak tanımlanmaktadır.

Premenapozal kadın ve <50 yaş erkeklerde OP tanısı için Z skoru kullanılmaktadır. Buna göre Z skoru -2 SD ve altı ise ‘‘kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi’’, -2 SD üzerinde ise ‘‘kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi’’ olarak tanımlanmaktadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 35 yaş ve üzerinde olan
- Tip 2 DM tanısı olan,
- Daha önce eksenatid kullanmamış olan,
- VKİ 35 ve üzeri olan,
- Mevcutta bilinen osteoporozu olmayan,
- Osteoporoz nedeniyle herhangi ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Tip 1 DM tanısı olan,
- İlaç intoleransı/tedavi uyumsuzluğu nedeniyle 24 haftadan daha kısa süreli eksenatid kullanımı olan,

- Malignite öyküsü olan,
- Romatolojik hastalığı olan,
- Aktif pioglitazon kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3. İstatistik Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum), normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum – maksimum) değerleri ile verilmiştir. Başlangıç ve kontrol döneminde yapılan ölçümler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda eşleştirilmiş örneklemler için t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ölçümlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız çift örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol döneminde ölçülen BMI ölçümünün başlangıç dönemine göre değişimine ait kesim noktası belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan Tip 2 DM tanılı, eksenatid başlanan hastaların demografik özellikleri Tablo-10'da gösterilmiştir. Hastaların %91,9'u (n = 34) kadın, %8,1'i (n = 3) erkekti. Hastaların yaşları incelendiğinde, ortalama yaş 55,14 ± 7,20 yıl olup, minimum yaş 36 yıl, maksimum yaş ise 70 yıl olarak tespit edilmişti. Hastaların medyan boy ölçümü değeri 157 cm (150 cm - 182 cm), ortalama kilo ölçümü 102,18 ± 11,42 kg (85 kg - 133 kg) olarak hesaplandı. VKİ ölçümüne ait medyan ölçüm değeri ise 40,2 kg/m² (35,1 kg/m² - 48,9 kg/m²) olarak idi. Hastaların %18,9'unun (n = 7) sigara kullandığı, %64,9'u (n = 24) sigara içmediğini ve %16,2'sinin (n = 6) ise sigarayı bıraktığı belirlendi. İki hasta (%5,4) alkol kullandığını bildirmiştir. Çalışmaya dahil edilen kadın hastalar (n = 34) menopoz durumlarına göre değerlendirildiğinde, %11,8'inin (n = 4) premenopoz, %88,2'sinin (n = 30) ise postmenopoz döneminde olduğu saptandı.

Tablo-10: Hastaların demografik özellikleri

	n = 37
Cinsiyet	
• Kadın	34 (%91,9)
• Erkek	3 (%8,1)
Yaş (yıl)	55,14 ± 7,20 (36 - 70)
Boy (cm)	157,0 (150 - 182)
Kilo (kg)	102,18 ± 11.42 (85 - 133)
VKİ (kg/m²)	40,2 (35,1 – 48,9)
Sigara	
• Var	7 (%18,9)
• Yok	24 (%64,9)
• Exsmoker	6 (%16,2)
Alkol Kullanımı	2 (%5,4)
Menopoz Durumu	
• Premenopoz	4/34 (%11,8)
• Postmenopoz	30/34 (%88,2)

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum), medyan (minimum – maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo-11: Hastaların komorbid hastalıkları

	n = 37
Diabetes Mellitus (DM)	37 (%100)
Hipertansiyon	28 (%75,7)
Hipotiroidi	10 (%27,0)

Tablo-11'de görüldüğü üzere hastaların hepsinde DM mevcut olup, hastaların %75,7'sinde (n = 28) hipertansiyon olduğu, %27'sinde (n = 10) ise hipotiroidi mevcut olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan diyabet süresi 9 yıl (0 yıl – 18 yıl) idi.

Tablo-12: Hastaların eksenatid öncesinde kullandıkları ilaca göre dağılımı

Kullanılan İlaç	**n = 37**
• Statin	22 (%59,5)
• İnsülin	22 (%59,5)
• Sülfonilüre	20 (%54,1)
• Metformin	37 (%100)
• Pioglitazon	13 (%35,1)
• DPP-4 İnhibitörü	23 (%62,2)
• SGLT-2 İnhibitörü	19 (%51,4)
• Orlistat	5 (%13,5)

Eksenatid öncesinde kullanılan ilaçlar Tablo-12'de gösterilmiştir. Eksenatid başlangıcından önce hastaların %59,5'inin (n = 22) statin kullandığı belirlendi. Hastaların %59,5'i (n = 22) insülin, %54,1'i (n = 20) sülfonilüre kullanırken tamamı metformin kullandı. Ayrıca, hastaların eksenatid öncesinde %35,1'inin (n = 13) pioglitazon, %62,2'sinin (n = 23) DPP-4 inhibitörü ve %51,4'ünün (n = 19) SGLT-2 inhibitörü kullandığı belirlendi. Orlistat kullanan hasta ise %13,5 (n = 5) olarak tespit edildi. Buna karşın antirezorptif ilaç kullanan hasta bulunmamakta idi. Hastaların eksenatid kullanım süresine ait medyan değer ise 13,17 ay idi.

Kemik mineral metabolizması üzerine etkisi olan laboratuvar ölçümlerinin eksenatid başlandığındaki biyokimyasal değerleri Tablo-13'te verilmiştir. Başlangıç ölçümleri değerlendirildiğinde, TSH ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 1,66 µIU/mL (0,19 µIU/mL – 3,94 µIU/mL) idi. Mikroalbümin için medyan ölçüm değeri 13 mg/L (4,20 mg/L – 444,40 mg/L) olarak saptandı.

Tablo-13: Eksenatid başlandığındaki biyokimyasal değerleri

Başlangıç Ölçümü	**n = 37**
• TSH (µIU/mL)	1,66 (0,19 – 3,94)
• ALP (U/L)	74,50 (6 - 122)
• Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0,51 – 1,42)
• GFR (mL/dk/1,73m²)	98 (48 - 117)
• HbA1C (%)	7,70 (5,60 – 11,30)
• APG (mg/dl)	140 (80 - 318)
• Kalsiyum (mmol/L)	9,30 (8,50 – 11,10)
• Fosfor (mg/dL)	3,60 (2,80 – 4,60)
• Parathormon (pg/mL)	68,10 (13,90 - 373)
• 25- OH D vitamini (ng/mL)	20,80 (6,50 – 40,20)
• Total Kolesterol (mg/dL)	191 (118 - 288)
• HDL-K (mg/dL)	49 (22 - 70)
• LDL-K (mg/dL)	106 (58 - 206)
• Trigliserit (mg/dL)	163 (57 - 532)

ALP için medyan ölçüm değeri 74,50 U/L (6 U/L - 122 U/L) idi. Kreatinin düzeyi 0,69 mg/dL (0,51 mg/dL – 1,42 mg/dL) ve GFR değeri 98 mL/dk/1,73m² (48 mL/dk/1,73m² - 117 mL/dk/1,73m²) idi. HbA1C için medyan ölçüm değeri %7,70 (%5,60 - %11,30) ve APG için 140 mg/dl idi. Kalsiyum ölçümüne ait medyan ölçüm değeri 9,30 mmol/L (8,50 mmol/L – 11,10 mmol/L) idi. Fosfor düzeyi için medyan ölçüm değeri 3,60 mg/dL (2,80 mg/dL – 4,60 mg/dL) olarak hesaplandı. Medyan parathormon ölçümü 68,10 pg/mL (13,90 pg/mL - 373 pg/mL) idi. 25-OH D vitamin düzeyi için medyan ölçüm değeri 20,80 ng/mL (6,50 ng/mL – 40,20 ng/mL) olarak saptandı.

Tablo-14'te eksenatid kullanımı sonrasındaki HbA1c, APG, fosfor, PTH, D vitamini, GFR, kilodaki değişimler verildi.

Tablo-14: Eksenatid kullanımı sonrası laboratuvar ve kilo değişimleri

APG	**n=37**
• Başlangıç Ölçümü	140(80 – 318)
• Kontrol Ölçümü	116(49 – 351)
• Değişim (%)	↓%14(↓%80.16 - ↑%146.43)
HbA1c	
• Başlangıç Ölçümü	7.70(5.60 – 11.30)
• Kontrol Ölçümü	6.80(4.90 – 15.10)
• Değişim (%)	↓%5.97(↓%38 - ↑%43.81)
Fosfor	
• Başlangıç Ölçümü	3.66 ± 0.55 (2.80 – 4.60)
• Kontrol Ölçümü	3.89 ± 0.51 (3 – 5.10)
• Değişim (%)	↑%7.75(↓%21.74 - ↑%53.57)
PTH	
• Başlangıç Ölçümü	66.80(13.90 – 373)
• Kontrol Ölçümü	67(7.30 – 344)
• Değişim (%)	↑%2.99(↓%59.88 - ↑%63.01)
25-OH D vitamin	
• Başlangıç Ölçümü	20.80(6.50 – 40.20)
• Kontrol Ölçümü	28.60(7.70 – 49.20)
• Değişim (%)	↑%25(↓%62.20 - ↑%429.03)
GFR	
• Başlangıç Ölçümü	98(48 – 117)
• Kontrol Ölçümü	97(47 – 118)
• Değişim (%)	↓%2.56(↓%26.39 - ↑%16.67)
Kilo	
• Başlangıç Ölçümü	102.27 ± 11.57 (85 – 133)
• Kontrol Ölçümü	92.44 ± 13.48(70 – 122)
• Değişim (%)	↓%9.61 ± 8.33 (↓%25 - ↑%12.99)

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

Tablo-15'te çalışmaya dahil edilen diyabetli hastaların DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırma sonuçlarına ait bulgular raporlanmıştır.

Femur Boyun KMY, Femur Boyun T skorlarına ait kontrol ölçümünde başlangıç ölçümüne göre değişim gözlenmedi. Femur Boyun Z skoruna ait başlangıç ve kontrol medyan değerleri sırasıyla 0,70 ve 0,60 olup, kontrol ölçümünde başlangıç ölçümüne göre %0,10 düzeyinde artış saptandı. Kontrol ölçümü ile başlangıç ölçümü arasında farklılık yoktu (p = 0,886).

Femur Total KMY skoruna ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin ortalama değerleri sırasıyla 1,04 ve 1,02 olup, kontrol ölçümünde başlangıç

ölçümüne göre %2,33 düzeyinde azalma görüldü. Başlangıç ölçüm ortalaması kontrol ölçümüne göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p = 0,025). Femur Total T skoruna ait başlangıç ve kontrol ölçümlerine ait medyan değerleri sırasıyla 0,50 ve 0,40 olup, kontrol ölçümünde başlangıç ölçümüne göre %0,20 düzeyinde azalma saptandı. Başlangıç ölçümü kontrol ölçümüne göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p = 0,023). Femur Total Z skoruna ait kontrol ölçümü ile başlangıç ölçümü arasında farklılık yoktu.

Lomber Total KMY, Lomber Total T, Lomber Total Z skorlarına ait kontrol ölçümü ile başlangıç ölçümü arasında farklılık yoktu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum 25-OH D vitamini düzeyinde başlangıç ölçümüne göre kontrol ölçümünde artış gözlenen hastaların oranı %62,90 (n=22) ve D vitamini düzeyinde azalma gözlenen hasta oranı ise %37,10 (n=13) idi. Tablo-16 ve Tablo-17'de serum 25-OH D vitamini düzeyindeki değişime göre hastaların DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırlmasına ait sonuçları içermektedir.

Femur Boyun KMY, Femur Boyun T, Femur Boyun Z skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının farklılık göstermediği belirlendi.

D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta Femur Total KMY skoruna ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin medyan değerleri 1,02 ve 1,05 azalma gösteren grupta ise 1,06 ve 0,97 idi. İlgili skorda 25-OH D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta %0,51 azalma gösteren grupta ise %5,29 düzeyinde azalma saptandı. Gruplar arasında başlangıç ölçümlerinin farklılık göstermediği ancak başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişimin farklılık gösterdiği belirlendi (sırasıyla p = 0,428 ve p = 0,011).

D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta Femur Total T Skoru'na ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin medyan değerleri 0,45 ve 0,65 25-OH D vitamininde azalma gözlenen grupta ise 1,00 ve 0,20 idi. D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta %0,04, azalma gösteren grupta ise %0,49 düzeyinde azalma saptandı. Gruplar arasında başlangıç ölçümlerinin farklılık göstermediği, ancak başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişimin farklılık gösterdiği belirlendi (sırasıyla p = 0,511 ve p = 0,017).

Tablo-15: DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırılması

Femur Boyun KMY	**n=37**
• Başlangıç Ölçümü	0,83 (0,64 : 1,21)
• Kontrol Ölçümü	0,81 (0,61 : 1,24)
• Değişim (%)	0 (↓%17,65 : ↑%11,43)
• **p-değeri**	0,202
Femur Boyun T Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	-0,30 (-1,90 : 3,20)
• Kontrol Ölçümü	-0,30 (-2,10 : 3,50)
• Değişim (%)	0 (↓%1,90 : ↑%0,80)
• **p-değeri**	0,152
Femur Boyun Z Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	0,70 (-1 : 4,40)
• Kontrol Ölçümü	0,60 (-1,20 : 4,50)
• Değişim (%)	↑%0,10 (↓%1,70 : ↑% 0,90)
• **p-değeri**	0,886
Femur Total KMY	
• Başlangıç Ölçümü	1,04 ± 0,13 (0,85 : 1,37)
• Kontrol Ölçümü	1,02 ± 0,13 (0,82 : 1,39)
• Değişim (%)	↓%2,33 ± 6,29 (↓%14,58 : ↑%13)
• **p-değeri**	**0,025**
Femur Total T Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	0,50 (-0,80 : 3,50)
• Kontrol Ölçümü	0,40 (-1 : 3,60)
• Değişim (%)	↓%0,20 (↓%1,30 : ↑%1,20)
• **p-değeri**	**0,023**
Femur Total Z Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	1,20 (-0,10 : 4,10)
• Kontrol Ölçümü	1,10 (-0,40 : 4,60)
• Değişim (%)	↓%0,10 (↓%1,10 : ↑%1,40)
• **p-değeri**	0,144
Lomber Total KMY	
• Başlangıç Ölçümü	1,05 ± 0,11 (0,86 : 1,24)
• Kontrol Ölçümü	1,04 ± 0,12 (0,78 : 1,36)
• Değişim (%)	↓%1,26 ± 5,17 (↓%13,33 : ↑%10,10)
• **p-değeri**	0,206
Lomber Total T Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	-0,03 ± 0,97 (-1,70 : 1,70)
• Kontrol Ölçümü	-0,12 ± 1,10 (-2,40 : 2,90)
• Değişim (%)	↓%0,10 ± 0,49 (↓%1 : ↑%1,20)
• **p-değeri**	0,243
Lomber Total Z Skoru	
• Başlangıç Ölçümü	0,97 ± 1,10 (-1,30 : 3)
• Kontrol Ölçümü	0,99 ± 1,28 (-1,40 : 4,30)
• Değişim (%)	↑%0,01 ± 0,47 (↓%1 : ↑%1,30)
• **p-değeri**	0,860

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta Femur Total Z Skoru'na ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin medyan değerleri 1,15 ve 1,45 azalma gösteren grupta ise 1,20 ve 0,90 idi. İlgili skorda D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta %0,03 düzeyinde artış, azalma gösteren grupta ise %0,38 düzeyinde azalma saptandı. Gruplar arasında başlangıç ölçümlerinin farklılık göstermediği, ancak başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişimin farklılık gösterdiği belirlendi (sırasıyla p = 0,960 ve p = 0,026).

D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta Lomber Total KMY, Lomber Total T, Lomber Total Z skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının farklılık göstermediği belirlendi.

Eksenatid kullanım süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler Tablo-18'de verilmiş olup eksenatid kullanım süresi ile DEXA ölçümlerine ait değişim miktarları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Diyabet süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler Tablo-19'de verilmiştir.

Tablo-19 incelendiğinde diyabet süresi ile lomber total KMY (r_s=0,36, p=0,029), lomber total T (r_s=0,36, p=0,029) ve lomber total Z skorları (r_s=0,40, p=0,016) için hesaplanan değişim miktarları arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Diyabet süresinin artması ile birlikte ilgili DEXA skorlarının başvuru dönemine göre elde edilen kontrol dönemindeki ölçümlerinde artış gözlenmiştir. Tablo-19'da yer verilen diğer DEXA skorlarına ait değişim miktarları ile diyabet süresi arasında ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo-16: Femur bölgesi DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin D vitamini düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması

Femur Boyun KMY	**D Vitamini Düzeyindeki Değişim**	
	Artış Var (n=22)	**Azalma Var (n=13)**
Başlangıç Ölçümü	0,83 (0,64 : 1,21)	0,83 (0,67 : 1,19)
Kontrol Ölçümü	0,83 (0,68 : 1,24)	0,80 (0,61 : 0,98)
Değişim (%)	↓%0,19 ± 5,52 (↓%13,76 : ↑%9,21)	↓%3,88 ± 7,34 (↓%17,65 : ↑%11,43)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,906	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	0,101	
Femur Boyun T Skoru		
Başlangıç Ölçümü	-0,25 (-1,90 : 3,20)	-0,30 (-1,60 : 3,10)
Kontrol Ölçümü	-0,20 (-1,60 : 3,50)	-0,50 (-2,10 : 1,20)
Değişim (%)	↑% 0,10 (↓%1,40 : ↑%0,60)	↓%0,40 (↓%1,90 : ↑%0,80)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,853	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	0,085	
Femur Boyun Z Skoru		
Başlangıç Ölçümü	0,70 (-0,50 : 4,40)	0,70 (-0,90 : 3,70)
Kontrol Ölçümü	0,75 (-0,20 : 4,50)	0,70 (-1,20 : 2)
Değişim (%)	↑% 0,20 (↓%1 : ↑%0,80)	↓%0,10 (↓%1,70 : ↑%0,90)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,511	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	0,085	
Femur Total KMY		
Başlangıç Ölçümü	1,02 (0,86 : 1,37)	1,06 (0,85 : 1,29)
Kontrol Ölçümü	1,05 (0,82 : 1,39)	0,97 (0,84 : 1,23)
Değişim (%)	↓%0,51 ± 6,93 (↓%14,58 : ↑%13)	↓%5,29 ± 3,46 (↓%12,61 : ↓%1,18)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,428	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	**0,011**	
Femur Total T Skoru		
Başlangıç Ölçümü	0,45 (-0,60 : 3,50)	1 (-0,80 : 2,80)
Kontrol Ölçümü	0,65 (-1 : 3,60)	0,20 (-0,90 : 2,30)
Değişim (%)	↓%0,04 ± 0,60 (↓%1,30 : ↑%1,20)	↓%0,49 ± 0,32 (↓%1,10 : ↓%0,10)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,511	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	**0,017**	
Femur Total Z Skoru		
Başlangıç Ölçümü	1,15 (0,30 : 4,10)	1,20 (-0,10 : 3,50)
Kontrol Ölçümü	1,45 (-0,40 : 4,60)	0,90 (-0,10 : 2,80)
Değişim (%)	↑% 0,03 ± 0,58 (↓%1,10 : ↑%1,40)	↓%0,38 ± 0,32 (↓%0,90 : ↑%0,10)
p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$	0,960	
p-değeri$_{\text{değişim}}$	**0,026**	

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

Tablo-17: Lomber bölge DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin D vitamini düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması

Lomber Total KMY	**D Vitamini Düzeyindeki Değişim**	
	Artış Var (n=22)	**Azalma Var (n=13)**
• Başlangıç Ölçümü	1,06 (0,88 : 1,24)	1,11 (0,86 : 1,16)
• Kontrol Ölçümü	1,05 (0,82 : 1,36)	1,07 (0,84 : 1,15)
• Değişim (%)	↓%1,18 ± 6,08 (↓%13,33 : ↑%10,10)	↓%1,58 ± 4,01 (↓%8,70 : ↑%3,49)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,972	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,838	
Lomber Total T Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	0,10 (-1,50 : 1,70)	0,60 (-1,70 : 1)
• Kontrol Ölçümü	0,05 (-2,40 : 2,90)	0,20 (-1,80 : 0,90)
• Değişim (%)	↓%0,08 ± 0,58 (↓%1 : ↑%1,20)	↓%0,14 ± 0,37 (↓%0,80 : ↑%0,30)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,917	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,733	
Lomber Total Z Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	1,30 (-0,90 : 3)	1,20 (-1,30 : 2)
• Kontrol Ölçümü	1,05 (-1,40 : 4,30)	1,20 (-1,40 : 1,90)
• Değişim (%)	↑% 0,03 ± 0,57 (↓%1: ↑%1,30)	↓%0,04 ± 0,33 (↓%0,60 : ↑%0,50)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,552	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,713	

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

Tablo-18: Eksenatid kullanım süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişki

DEXA Değişim	**Eksenatid Kullanım Süresi (Ay)**	
	r_s	**p-değeri**
• Femur Boyun KMY	0,12	0,492
• Femur Boyun T Skoru	0,09	0,586
• Femur Boyun Z Skoru	0,14	0,417
• Femur Total KMY	0,05	0,788
• Femur Total T Skoru	0,05	0,789
• Femur Total Z Skoru	0,10	0,574
• Lomber Total KMY	-0,13	0,434
• Lomber Total T Skoru	-0,18	0,300
• Lomber Total Z Skoru	-0,10	0,564

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo-19: Diyabet süresi ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişki

DEXA Değişim	Diyabet Süresi (Ay)	
	r_s	p-değeri
• Femur Boyun KMY	0,14	0,403
• Femur Boyun T Skoru	0,08	0,620
• Femur Boyun Z Skoru	0,09	0,602
• Femur Total KMY	-0,06	0,720
• Femur Total T Skoru	-0,02	0,901
• Femur Total Z Skoru	0,04	0,815
• Lomber Total KMY	0,36	**0,029**
• Lomber Total T Skoru	0,36	**0,032**
• Lomber Total Z Skoru	0,40	**0,016**

GFR, HbA1C, kalsiyum, fosfor ve PTH ölçümlerinin başlangıç ve kontrol dönemleri üzerinden hesaplanan değişim miktarları ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler Tablo-20 ve Tablo-21'de verilmiş olup, ilgili ölçümlerin değişim miktarları ile DEXA skorlarının değişim miktarları arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

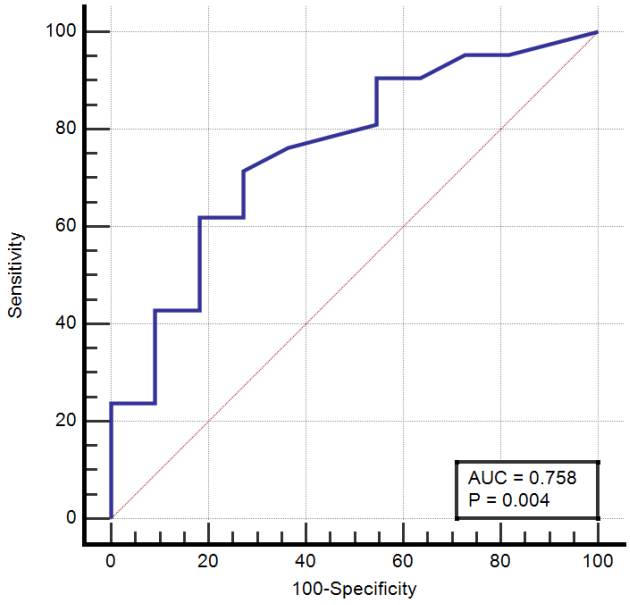
Tablo-20: GFR, HbA1C ölçümlerinin başlangıç ve kontrol dönemleri üzerinden hesaplanan değişim miktarları ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler

Değişim	GFR		HBA1C	
DEXA	r_s	p-değeri	r_s	p-değeri
• Femur Boyun KMY	0,01	0,959	-0,24	0,158
• Femur Boyun T Skoru	0,01	0,975	-0,23	0,174
• Femur Boyun Z Skoru	0,04	0,808	-0,28	0,098
• Femur Total KMY	-0,17	0,325	-0,01	0,969
• Femur Total T Skoru	-0,18	0,287	-0,02	0,917
• Femur Total Z Skoru	-0,18	0,277	-0,05	0,779
• Lomber Total KMY	-0,09	0,589	-0,02	0,931
• Lomber Total T Skoru	-0,12	0,506	0,01	0,955
• Lomber Total Z Skoru	-0,04	0,816	0,04	0,812

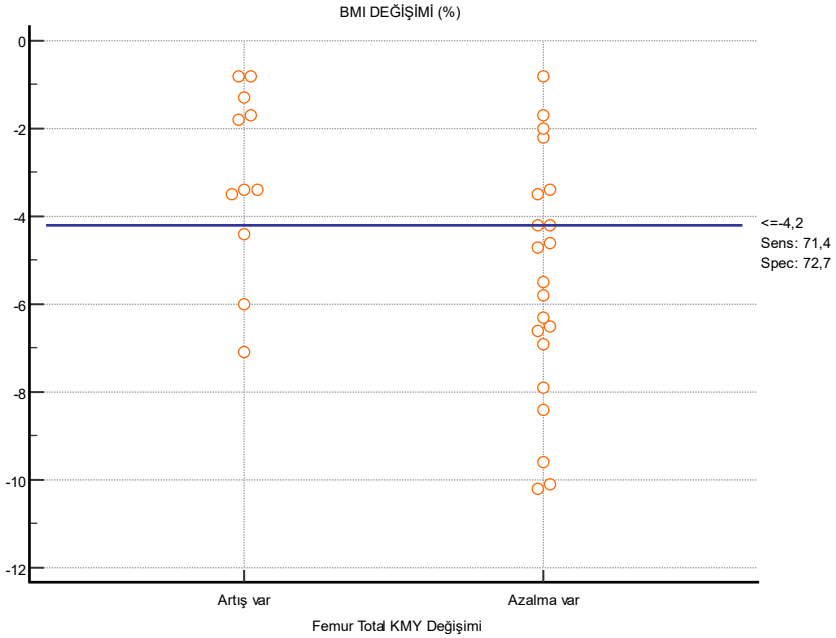
Tablo-21: Kalsiyum, fosfor ve parathormon ölçümlerinin başlangıç ve kontrol dönemleri üzerinden hesaplanan değişim miktarları ile DEXA skorlarının kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümlerine göre hesaplanan değişim miktarları arasındaki ilişkiler

Değişim	Kalsiyum		Fosfor		Parathormon	
DEXA	r_s	p-değeri	r_s	p-değeri	r_s	p-değeri
• Femur Boyun KMY	0,26	0,120	-0,08	0,662	-0,31	0,130
• Femur Boyun T Skoru	0,25	0,139	-0,12	0,494	-0,29	0,163
• Femur Boyun Z Skoru	0,18	0,294	-0,06	0,729	-0,33	0,103
• Femur Total KMY	0,15	0,368	0,21	0,224	-0,25	0,235
• Femur Total T Skoru	0,13	0,436	0,18	0,297	-0,26	0,217
• Femur Total Z Skoru	0,11	0,521	0,25	0,153	-0,23	0,268
• Lomber Total KMY	0,09	0,611	-0,28	0,112	-0,33	0,107
• Lomber Total T Skoru	0,03	0,871	-0,33	0,065	-0,27	0,196
• Lomber Total Z Skoru	0,09	0,592	-0,26	0,142	-0,25	0,230

Çalışmaya dahil edilen Tip 2 DM'li hastalarda Femur Total KMY skorunun kontrol döneminde başlangıç ölçümüne göre azalma ya da artış şeklindeki değişimini öngörmeye yönelik olarak VKİ değişimine ait kesim noktası belirleyebilmek amacıyla ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1 ve Şekil 2). Kontrol döneminde yapılan VKİ ölçümünde başlangıç ölçümüne göre %4,2 ve üzeri azalma gözlenmesi durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,758 (duyarlılık %71,43 özgüllük %72,73 p=0,004) olarak hesaplanmış olup VKİ düzeyindeki azalma miktarının %4,2 düzeyi ve üzerine çıkmasının Femur Total KMY skorunda azalma gözlenmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.



Şekil-1. Başlangıç ölçümüne göre Femur Total KMY skorunda azalma gözlenmesini öngörmeye yönelik ROC analizi
BMI ölçümündeki değişim için eğri altında kalan alan AUC = 0,758 (Kesme noktası ≥ %4,2, Duyarlılık = %71,43 ve Özgüllük=%72,73) olarak hesaplanmıştır.



Şekil-2. Başlangıç ölçümüne göre Femur Total KMY skorunda azalma gözlenmesi durumunda VKİ düzeyindeki değişimin eşik değeri için interaktif nokta diyagramı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %86 (n=32)'sında kontrol döneminde ölçülen VKİ düzeyinde başlangıç dönemine göre azalma gözlendiği belirlendi. ROC analizi sonucuna göre VKİ düzeyinde gözlenen azalma miktarına yönelik olarak eşik değer belirlenmiş olup hastalar bu eşik değere göre VKİ düzeyindeki azalma yönündeki değişimi %4,2' nin altında olan ve %4,2'den daha fazla azalma gözlenen hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tablo-22'de VKİ düzeyinde gözlenen azalma miktarındaki değişime göre hastaların DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçları içermektedir.

Tablo-22: DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin VKİ düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması

Femur Boyun KMY	**VKİ Düzeyindeki Azalma Miktarı**	
	≥ %4,2 (n=18)	**<%4,2 (n=14)**
• Başlangıç Ölçümü	0,82 (0,64 – 1,21)	0,77 (0,64 – 1,18)
• Kontrol Ölçümü	0,81 (0,68 – 1,20)	0,79 (0,61 – 1,24)
• Değişim (%)	↓%1,76 ± 6,21 (↓%12,09 – ↑%11,43)	↓%0,08 ± 5,95 (↓%13,76 – ↑%9,21)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,442	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,447	
Femur Boyun T Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	-0,25 (-1,90 – 3,20)	-0,80 (-1,90 – 3)
• Kontrol Ölçümü	-0,35 (-1,60 – 3,20)	-0,55 (-2,10 – 3,50)
• Değişim (%)	0 (↓%0,90 – ↑%0,80)	↑%0,15 (↓%1,40 – ↑%0,60)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,319	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,301	
Femur Boyun Z Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	0,95 (-0,90 – 4,40)	0,30 (-1 – 3,30)
• Kontrol Ölçümü	0,65 (-0,90 – 4,50)	0,60 (-1,20 – 4,10)
• Değişim (%)	↓%0,04 ± 0,48 (↓%0,90 – ↑%0,90)	↑%0,08 ± 0,44 (↓%1 – ↑%0,80)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,319	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,459	
Femur Total KMY		
• Başlangıç Ölçümü	0,99 (0,85 – 1,34)	1,02 (0,88 – 1,37)
• Kontrol Ölçümü	0,96 (0,82 – 1,39)	0,99 (0,90 – 1,32)
• Değişim (%)	↓%3,96 ± 4,58 (↓%14,58 – ↑%3,73)	↑%0,18 ± 7,58 (↓%14,29 – ↑%13)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,879	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,065	
Femur Total T Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	0,40 (-0,80 – 3,20)	0,45 (-0,50 – 3,50)
• Kontrol Ölçümü	0,15 (-1 – 3,60)	0,35 (-0,40 – 3,10)
• Değişim (%)	↓%0,36 ± 0,41 (↓%1,20 – ↑%0,40)	↑%0,01 ± 0,65 (↓%1,30 – ↑%1,20)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,894	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,062	
Femur Total Z Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	1,05 (-0,10 – 4,10)	1,15 (0,20 – 3,80)
• Kontrol Ölçümü	0,80 (-0,40 – 4,60)	1,35 (-0,10 – 3,50)
• Değişim (%)	↓%0,26 ± 0,41 (↓%1,10 – ↑%0,50)	0,09 ± 0,63 (↓%1,10 – ↑%1,40)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,909	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,071	

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

Tablo-22: DEXA skorlarına ait başlangıç ve kontrol ölçümlerinin VKİ düzeyindeki değişime göre karşılaştırılması (devam)

Lomber Total KMY	**VKİ Düzeyindeki Azalma Miktarı**	
	<%4,2 (n=14)	**≥ %4,2 (n=18)**
• Başlangıç Ölçümü	1,06 ± 0,11 (0,88 – 1,24)	1,03 ± 0,10 (0,86 – 1,24)
• Kontrol Ölçümü	1,06 ± 0,13 (0,84 – 1,36)	1 ± 0,11 (0,78 – 1,16)
• Değişim (%)	↓%0,04 ± 5,08 (↓%10,26 – ↑%9,68)	↓%2,26 ± 5,65 (↓%13,33 – ↑%10,10)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,382	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,252	
Lomber Total T Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	0,10 ± 1,01 (-1,50 – 1,70)	-0,26 ± 0,89 (-1,70 – 1,30)
• Kontrol Ölçümü	0,12 ± 1,18 (-1,80 – 2,90)	-0,46 ± 0,97 (-2,40 – 0,90)
• Değişim (%)	↑%0,02 ± 0,52 (↓%1 – ↑%1,20)	↓%0,19 ± 0,49 (↓%1 – ↑%0,90)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,296	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,240	
Lomber Total Z Skoru		
• Başlangıç Ölçümü	1,21 ± 1,14 (-0,90 – 3)	0,67 ± 1,01 (-1,30 – 2)
• Kontrol Ölçümü	1,34 ± 1,36 (-1,10 – 4,30)	0,59 ± 1,10 (-1,40 – 2,30)
• Değişim (%)	↑%0,13 ± 0,50 (↓%0,80 – ↑%1,30)	↓%0,09 ± 0,46 (↓%1 – ↑%0,90)
• **p-değeri$_{\text{başlangıç ölçümü}}$**	0,172	
• **p-değeri$_{\text{değişim}}$**	0,215	

↑: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün artış gösterdiğini ifade etmektedir.
↓: Tedavi öncesi döneme göre kontrol döneminde elde edilen ölçümün azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

VKİ düzeyinde %4,2 ve üzerinde azalma gösteren ve göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında tüm DEXA başlangıç ve kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının farklılık göstermediği belirlendi.

TARTIŞMA

DM prevalansında küresel çapta devam eden bir artış mevcut olup, akut komplikasyonlarının yanı sıra kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile diyabet, yüksek maliyetli kronik bir hastalık ve toplum için önemli bir halk sağlığı sorunudur (32).

Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımı %91,9'u (n = 34) kadın, %8,1'i (n = 3) erkek olarak tespit edildi. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2022 yılı verilerine göre, kadınların %23,6'sı, erkeklerin ise %16,8'i obezdi (33). Kadınlarda obezite oranının daha yüksek olması, çalışmamızda kadın hastaların ağırlıklı olarak yer almasının temel nedeni olarak değerlendirildi.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II sonuçlarında da Türkiye'de kadınlarda erkeklere göre diyabetin daha yaygın olduğu ortaya konmuştur (34).

Tip 2 DM'li hastaların KMY değerleri yüksek olmasına rağmen artmış kemik fraktürü riski taşıdıkları bildirilmiştir (4,35,36). Bu durum, kemik kütlesinden ziyade kemik kalitesinde meydana gelen değişiklikleri düşündürmektedir. Popülasyon bazlı bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda hem vertebra hem de kalçada artmış fraktür riski saptanmış olmakla birlikte kemik mikromimarisindeki bozulma ve kemik kalitesinde azalma ile özellikle kalçadaki riskin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (37).

Osteoporotik kırıklar için Tip 2 DM önemli bir risk faktörüdür. Kırık riskini araştıran bir çalışma olan Rotterdam çalışmasında Tip 2 DM'li hastalarda KMY değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı halde nonvertebral kırık insidanslarının 1,33 kat arttığı gösterilmiştir (3). Buradan çıkartılan sonuçla Tip 2 DM'lilerdeki artan kırık riskinin KMY'den bağımsız olduğu düşünülmüştür. Artan kırık riskinde etkili olduğu düşünülen bazı öngörüler vardır. Bunlar arasında; ileri glikasyon son ürünlerinin kemikte toplanarak kemiğin kalitesini düşürdüğü, insülin ve insülin-like growth faktör 1, inkretinler ve gastrik inhibitör peptitin kemik metabolizmasında önemli anabolik efekte sahip olduklarından Tip 2 DM'lilerde bu hormonlar veya etkileri ile ilgili

değişikliklerin kemik yapımını etkilediği varsayıları sayılabilir (38).

Çalışmamızda ise Femur Total KMY skorunda %2,33 düzeyinde azalma görüldü (p = 0,025). Femur Total T skorunda %0,20 düzeyinde azalma saptandı (p = 0,023). Femur Total Z, Lomber Total KMY, Lomber Total T, Lomber Total Z skorlarına ait kontrol ölçümü ile başlangıç ölçümü arasında farklılık saptanmadı.

Tip 2 DM'li hastaların KMY değerlerinde değişme olmayabileceği gibi, hastaların bazılarında azalma ya da artma da saptanabilmektedir. Hastalar daha yüksek KMY değerine sahip olsalar bile Tip 2 DM nedeniyle femur boynunda artan kırık riskiyle karşı karşıya olabilmektedir (39). Hastaların sahip oldukları insülin direnci düşük kemik döngüsüne yol açmaktayken, yüksek olan VKİ yüksek KMY ile ilişkilendirilmiştir (40).

Çalışmamızda eksenatid öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirmede, APG ve HbA1c değerlerinde sırasıyla %14 ve %5,97'lik düşüş saptandı. Yapılan bir araştırmada eksenatid başlanan yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında, 48 hafta sonunda HbA1c değişimi -1,8% (-1,55% ila -2,05%) olarak saptanmıştır (41).

Araştırmamızda hastalarda %9,61 kilo kaybı saptandı. Yaptığımız ROC analizine göre VKİ düzeyindeki azalma miktarının %4,2'den fazla olması, Femur Total KMY skorunda azalma ile ilişkili bulundu. VKİ düzeyinde %4,2 ve üzerinde azalma gösteren ve göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında tüm DEXA başlangıç ve kontrol ölçümleri ile başlangıç ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi.

Yapılan çalışmalarda, kalori kısıtlaması ya da düşük etkili aerobik egzersizle desteklenen kilo kaybının, obez bireylerde kemik dönüşüm belirteçlerini arttırırken, KMY'de azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Diyet kaynaklı kilo kaybı ve kemik metabolizması üzerine yapılan araştırmalarda ise total kalça KMY'sinde belirgin azalmalar kaydedilirken, lomber vertebra KMY'sinin genellikle korunabildiği rapor edilmiştir (42-45).

Villeral DT ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yaklaşık %10'luk bir kilo kaybı olan obez yaşlı yetişkinlerde kalça KMY'sinde azalmaya neden olmaktadır (46).

Kilo kaybının, insan ve sıçan modellerinde kemik kütlesindeki azalma ve trabeküler ağ yapısının bozulmasıyla ilişkili olduğu sıkça rapor edilmiştir (47,48).

Vücut ağırlığındaki %5-10 oranındaki azalmanın, kalsiyum takviyesi almayan, düşük kalorili diyet ile kilo kaybı sağlanan 62 postmenopozal obez kadında, KMY'de azalma yaptığı izlendi (49).

Çalışmamızda eksenatid kullanım süresi ile DEXA ölçümlerine ait değişim miktarları arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Literatürde eksenatidin kemik döngüsü üzerine olan etkisi ile farklı veriler mevcuttur. Li ve ark.'nın çalışmasında, yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında eksenatid, insülin ve pioglitazon ile 24 haftalık tedavi glikoz kontrolünü iyileştirmiş, KMY ve kemik dönüşüm belirteçlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (6).

Başka bir çalışma, eksenatidin vücut ağırlığını azaltıcı etkisine rağmen, 44 haftalık tedavi boyunca Tip 2 DM hastalarında KMY, kemik metabolizması belirteçleri ve kalsiyum üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koyan ilk çalışmadır (50).

Cai ve ark'nın (51) yürüttüğü bir çalışmada, 52 hafta boyunca GLP-1 RA kullanımının diyabetli hastalardaki KMY üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada 70 hasta (65 hasta ile tamamlanmış) dört gruba 2:2:1:2 randomize edilmiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, eksenatid grubunda femur boynu ve total kalça KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Özellikle total kalça bölgesinde 52 haftalık tedavi sonrası eksenatid grubunda BMD 0,95 ± 0,03 g/cm²'den 1,03 ± 0,04 g/cm²'ye yükselmiş ve bu artış klinik olarak anlamlı bir fark olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,020$).

Yapılan meta-regresyon analizinde ise GLP-1 RA diğer anti-hiperglisemik ilaçlarla birlikte ya da yalnız başına kullanımının kırık riski ile olan ilişki üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (7).

Cheng ve ark'nın gerçekleştirdiği bir meta-analiz, liraglutidin kırık riskini anlamlı şekilde azalttığını, eksenatidin ise kırık riskini artırdığını rapor etmiştir (52).

Başka bir çalışmada, DPP-4i'den GLP-1 RA'ya geçiş yapılan diyabetik hastaların lomber omurga KMY'sinde daha büyük bir azalma gözlenmiştir (−0,028 g/cm²'ye karşı −0,019 g/cm², p = 0,041). GLP-1 RA'ya geçiş kemik yoğunluğu üzerinde daha az olumlu bir etki göstermektedir (53).

Bir sistematik derlemede; hayvan modelleri GLP-1 RA'ların olumlu iskelet etkilerini desteklese de insan çalışmalarında bu ilaçların KMY ve kemik dönüşüm belirteçleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını ortaya koyulmuştur. Ayrıca, GLP-1 RA'ların kırık riski ile ilişkili olmadığı, diğer anti-hiperglisemik ilaçlarla benzer güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür (8).

Eminov ve ark.'nın araştırmasında ise ooferektomi yapılmış sıçanlarda eksenatid tedavisinin, KMY, trabeküler sayı ve kalınlıktaki belirgin azalmayı tersine çevirdiğini ve trabeküler kemik mikroyapısı üzerinde anlamlı bir koruyucu etki sağladığını göstermiştir (54).

Mabilleau ve ark.'nın çalışması, GLP-1 reseptör eksikliği olan farelerde, vahşi tip farelere kıyasla daha düşük kemik dayanıklılığı ve artmış kemik rezorpsiyonu gözlemlendiğini ortaya koymuştur (55).

Metformin tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan 44 haftalık bir araştırmada, ek tedavi olarak uygulanan eksenatid veya insülin glarjinin, vücut ağırlığı üzerinde farklı etkiler yaratmasına rağmen, kemik yoğunluğu üzerinde herhangi bir değişime neden olmadığı bildirilmiştir (50).

Bizim çalışmamızda takipte serum 25-OH D vitamini %25 artış gösterdi. 25-OH D vitamini seviyesinde yükselmeyi toplumumuzda sık görülen D vitamini yetersizliğinin tedavi başlangıcında saptanarak D vitamini replasman tedavisine başlanmasıyla da alakalı olduğunu düşünebiliriz.

Tip 2 DM'li hastalarda ayrıca genelde serum D vitamini seviyeleri de düşük bulunmaktadır (56). Bizim çalışmamızda da ilaç başlangıç anında serum 25-OH D vitamini seviyesi 20,8 olarak saptandı.

Femur Total KMY skorunda D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta %0,51, azalma gösteren grupta ise %5,29 düzeyinde azalma saptandı (p = 0,011). Femur Total T skorunda D vitamini düzeyinin artış gösterdiği grupta %0,04, azalma gösteren grupta ise %0,49 düzeyinde azalma saptandı(p = 0,017). Femur Total Z skorunda D vitamini düzeyinin artış

gösterdiği grupta %0,03 düzeyinde artış, azalma gösteren grupta ise %0,38 düzeyinde azalma saptandı (p = 0,026).

Postmenopozal kadın hastalarda yapılan bir çalışmada serum 25-OH D vitamin düzeyi ile KMY arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (57). Bazı gözlemsel çalışmalarda serum 25-OH D vitamin<12 ng/mL ile ≥30 ng/mL olan hasta grupları karşılaştırıldığında, kalça kırığı riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirildiği belirtilmiştir (58).

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda, eksenatid kullanımının kemik dansitometrisi ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç GLP-1 RA'ların kemik metabolizması ile ilişkilendirilebilecek kadar güçlü değildir. Ayrıca, bu çalışmada kemik metabolizması ile ilişkili belirteçler tespit edilmemiştir. Ek olarak çalışmamızdaki hastalarda takip süresince kırık gelişmedi.

GLP-1 RA'nın kemik homeostazı üzerindeki olumlu etkisi, kilo kaybına bağlı mekanik yük azalması ve kemik kütlesindeki azalma nedeniyle zayıflayabilir. Bu durum, bizim çalışmamızda olduğu gibi klinik araştırmalarda GLP-1 RA tedavisinin kemik kırığı riski üzerindeki etkisinin nötral görünmesine yol açabilir. Ancak, yağ-kemik ekseni perspektifinden bu olumlu etkinin kilo kaybından bağımsız olarak devam edebileceği düşünülmektedir.

Bu sebeple daha geniş serilerde ve daha uzun takip süreli prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. TEMD, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020.
2. Räkel A, Sheehy O, Rahme E. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab 2008; 34:193-205.
3. De Liefde II, Van Der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. Osteoporosis International. 2005;16(12):1713–20.
4. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(4):208-219.
5. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. Endocrinology. 2008;149(2):574–9.
6. Li R, Xu W, Luo S, et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2015 7;52(6):1083–91.
7. Zhang YS, Weng WY, Xie BC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. Osteoporosis International. 2018 1;29(12):2639–44.
8. Daniilopoulou I, Vlachou E, Lambrou GI, et al. The Impact of GLP1 Agonists on Bone Metabolism: A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2022;58(2):224.
9. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med. 2020;10(04):174–88.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. https://www.diabetesatlas.org (Erişim tarihi: 7 Ocak 2025)
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024; 47 (Supplement_1): S20–S42.
12. Emral R. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisinde İnsülin Direnci Ve Beta Hücre Disfonksiyonu Dışında Kalan Sorunlar. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2015;8:15-20.
13. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. Clin Chem. 2013;59(9):1310–21.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178.
15. Yılmaz T, Kaya A. (eds). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş.; 2021
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:101102.
17. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. The Lancet. 2016;387(10019):679–90.

18. France NL, Syed YY. Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. 2024;84(2):227–38.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
20. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Exenatide once weekly and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39.
21. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab. 2020;46(2):100–9.
22. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(3):336–47.
23. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014 ;25(10):2359–81.
24. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. Osteoporosis International. 2012;23(3):949–55.
25. Becheva M, Taneva D. Prevention and treatment of osteoporosis. Pharmacia. 2020;67(4):181–5.
26. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: A population-based cohort study. Osteoporosis International. 2013;24(5):1689–96.
27. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 2009;301(5):513–21.
28. TEMD, Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2022.
29. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. Int J Endocrinol. 2014;2014.
30. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group. https://iris.who.int/handle/10665/39142. (Erişim tarihi: 13 Ocak 2025)
31. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A. et al. Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. Euras J Fam Med 2013;2(3):101-14.
32. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet hastalığının ekonomik yükü. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2018;3(1):20-28.
33. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması 2022. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu: 2022. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Health-Survey-2022-49747&dil=. (Erişim tarihi: 7 Ocak 2025)
34.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–80.

35. Schwartz A V, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):32-8.
36. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia. 2005;48(7):1292–9.
37. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2008;23(8):1334–42.
38. Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: A critical appraisal. Gene. 2005;361:38–56.
39. Schwartz A V, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and Bone Loss at the Hip in Older Black and White Adults. Journal of Bone and Mineral Research. 2005;20(4):596–603.
40. Laurent MR, Cook MJ, Gielen E, et al. Lower bone turnover and relative bone deficits in men with metabolic syndrome: a matter of insulin sensitivity? The European Male Ageing Study. Osteoporosis International. 2016;27(11):3227–37.
41. Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: A multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). J Intern Med. 2015;277(1):137–50.
42. Papageorgiou M, Biver E. Conséquences osseuses de la perte de poids intentionnelle des patients en surpoids ou obèses. Rev Med Suisse. 2023;19(823):756–60.
43. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, et al. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. Journal of Bone and Mineral Research. 2020;35(3):430–9.
44. Pines A. Weight loss, weight regain and bone health. Climacteric. 2012;15(4):317–9.
45. Zibellini J, Seimon R V, Lee CM, et al. Does Diet-Induced Weight Loss Lead to Bone Loss in Overweight or Obese Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Journal of Bone and Mineral Research. 2015;30(12):2168–78.
46. Villareal DT, Shah K, Banks MR, Sinacore DR, Klein S. Effect of Weight Loss and Exercise Therapy on Bone Metabolism and Mass in Obese Older Adults: A One-Year Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2181–7.
47. Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, et al. Weight Loss from Maximum Body Weight among Middle-Aged and Older White Women and the Risk of Hip Fracture: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Osteoporosis International. 2001;12(9):763–8.
48. Talbott SM, Cifuentes M, Shapses SA, Dunn MG. Energy Restriction Reduces Bone Density and Biomechanical Properties in Aged Female Rats. J Nutr. 2001;131(9):2382–7.

49. Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, SØRensen OH. Bone Mineral Changes in Obese Women During a Moderate Weight Loss With and Without Calcium Supplementation. Journal of Bone and Mineral Research. 2001;16(1):141–7.
50. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. Vol. 13, Diabetes, Obesity and Metabolism. Blackwell Publishing Ltd; 2011:374–7.
51. Cai TT, Li HQ, Jiang LL, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week clinical study. Biomed Res Int 2021;2021.
52. Cheng L, Hu Y, Li Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev 2019;35(7):e3187.
53. Huang CF, Mao TY, Hwang SJ. The effects of switching from dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bone mineral density in diabetic patients. Diabetes Metab Syndr Obes 2023;16:31-36.
54. Eminov E, Hortu I, Akman L, et al. Exenatide preserves trabecular bone microarchitecture in experimental ovariectomized rat model. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(6):1587–93.
55. Mabilleau G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. Journal of Endocrinology. 2013;219(1):59–68.
56. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013;4(4):122–8.
57. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(3):628–34.
58. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. Journal of Bone and Mineral Research. 2013;28(5):997–1006.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde, usta-çırak ilişkisiyle bilgi ve tecrübelerini aktararak mesleki ve insani gelişimime katkı sağlayan, hekimlik sanatını sevdiren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki tüm değerli hocalarıma ve yan dal araştırma görevlilerine,

Tezimin hazırlanma sürecinde sabrı, ilgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Soner Cander'e,

Bilgisi, deneyimi ve hoşgörüsüyle hekimlik ve hayata dair pek çok değer katan kıymetli hocam Prof. Dr. Yavuz Pehlivan'a,

Yoğun ve zorlu geçen asistanlık sürecinde zorlukların üstesinden geldiğimiz, beni her zaman güldüren, desteği ve dostluklarıyla bu süreçte yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başasistanlık görevimde her zaman yanımda olan, iş disipliniyle örnek olan sevgili arkadaşım Orkun Sakar'a

Her daim sevgi ve desteğini esirgemeyen, hayat boyu örnek aldığım, sevgili annem Zeynep Çelik ve babam Musa Çelik'e, sevgileriyle güç veren, her an desteğini hissettiğim canım ablam Büşra Kiraz Memur ve kardeşim Sümeyye Çelik'e,

Ve yaşamıma anlam katan, bana neşe kaynağı olan sevgili yeğenim Kerem Memur'a,

Hayatımın bu önemli döneminde verdikleri destek ve katkılar için sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Çelik

Bursa-2025

ÖZGEÇMİŞ

18.11.1995 tarihinde Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 01.07.2020 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında, mesleğe Bursa Şehir Hastanesi'nde acil serviste çalışarak başladım. 29.01.2021 tarihinde Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak çalışmaya başladım.