

Postmenopozal Kadınlarda Tip II Diabetes Mellitusun Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

The Effect of Tip II Diabetes Mellitus on the Musculoskeletal System in Postmenopausal Women

Bengi Öz*, Rabia Koç*, Rezzan Günaydın**, Neşe Ölmez*, Asuman Memiş*

ÖZET

Tip 2 diabetes mellitus (DM)'un postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu kontrol grubuna kıyasla ne ölçüde etkilediğinin belirlenebilmesi ve lokomotor sistem bulgularının görülme sıklığının gruplar arası karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya tip 2 DM tanısı almış 31 ve DM olmayan 21 postmenopozal olgu kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların lokomotor sistem muayenesi ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. DM olan olguların medical tedavileri kaydedildi. Kalça ve lomber kemik mineral yoğunluğu (KMY) DEXA ile ölçüldü.

DM olgu grubu ile kontrol grubu arasında ve diabetik olgu grubu içinde oral antidiabetik tedaviye insülin eklenmiş olanlar ile sadece oral antidiabetik alanlar arasında L2-L4 total ve femur boynu KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi ($p>0.05$). Tüm hastaların AKŞ değerleri ile KMY arasında negatif yönde bir ilişki saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0.05$, $r=-0.27$, $p=0.717$, $p=0.061$). Phalen, Tinel pozitifliği, eldiven çorap tarzı duyu kaybı, dupuytren kontraktürü, omuz hareket kısıtlılığı görülme sıklığı DM olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tip 2 DM'lu postmenopozal kadınların KMY ölçümleri kontrol grubu ile farklılık göstermemekteydi. Ancak diğer kas iskelet sistemi hastalıklarının bu kişilerde görülme sıklığının arttığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz, kas iskelet sistemi hastalıkları

SUMMARY

The aim of this study was to examine the effect of type 2 Diabetes Mellitus on bone mineral density (BMD) and its association with locomotor system diseases compared with healthy postmenopausal women.

In this study 31 diabetic and 21 healthy postmenopausal women were included. Locomotor system examination and laboratory evaluations of all subjects were performed. The medical treatment of diabetic subjects were recorded. Lumbar vertebrae and femoral BMDs were measured with dual-energy X-ray absorptiometry.

L2-L4 total and femoral neck BMD values of subjects showed no statistically significant difference between diabetic and control group and between patients using only oral antidiabetic medication and insulin additionally. We detected a negative correlation between BMD and serum fasting glucose values of the subjects, but it was not statistically significant. We detected statistically significant higher prevalence of Phalen and Tinel sign, glove and sock type hypoesthesia, dupuytren contracture and range of motion limitation of the shoulder in the diabetic group compared with the control group.

As a result, type 2 diabetic postmenopausal women had BMD values showing no difference compared with the control group, but prevalence of musculoskeletal diseases were increased in these subjects.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, musculoskeletal diseases

(*) İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

(**) İzmir SSK Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Not: 19. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

GİRİŞ

DM'un kas iskelet sistemi üzerine etkileri sıkça gözlenir ve morbiditenin ana sebeplerindendir (1). Bir çok romatolojik hastalık ile DM arasındaki ilişki dikkat çekmektedir ve son veriler tip I ve tip II DM hastalarının %30'unda bazı el ve omuz hastalıklarının mevcut olduğunu göstermektedir (2). Bunun yanında, tip II DM'da osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki fonksiyonel kemik döngü sistemindeki dengesizlik kemik kaybı ile sonuçlanabilir (3).

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon osteoporoz polikliniğine başvuran, en az 1 yıldır postmenopozal dönemde olan 52 hasta çalışmaya alındı.

40 yaşın altında menopoza girenler, cerrahi menopoz, ailede (anne ve teyzelerde) kırık hikayesi, sigara ve alkol kullanımı, anti-epileptik ilaç veya steroid kullanımı olanlar, süt veya yoğurt tüketimi hergün bir bardak süt veya bir kase yoğurt alımının altında olanlar osteoporoz risk faktörlerini taşıdıkları kabul edilip çalışma dışı bırakıldı. Sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalık hikayesi (inflamatuar romatizmal hastalık, tiroid ve renal fonksiyon bozukluk) olanlar ve öncesinde osteoporoz tedavisi alanlar da çalışma dışı bırakıldı. Hastalar tip II diabetes mellitus'u (DM) olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm olguların lokomotor sistem muayenesi, kilo ve boy ölçümleri yapıldı. VKİ hesaplandı. DM tanılı olguların medikal tedavileri oral antidiabetik alanlar veya oral antidiabetikle beraber insülin alanlar şeklinde kaydedildi. Serum kalsiyum(Ca), fosfor(P), alkalin fosfataz, açlık kan şekeri

(AKŞ), üre, kreatinin, romotoid faktör ve sedimentasyon hızı ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri bakıldı. Kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluğu (KMY) DEXA(NORLAND) ile ölçüldü. Tüm analizler SPSS 11,0 for Windows istatistik paket programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, menopoz süresi, VKİ ortalamaları ve BMD değerlerini kıyaslamada independent student's testi, AKŞ ve KMY değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizi, tedavi şekillerinin KMY'ye etkisini karşılaştırmak için One way ANOVA istatistiksel teknikleri kullanıldı. Lokomotor sistem bulguları Fisher exact testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

31 postmenopozal diabetik olgunun yaş ortalaması 59.16+6.93 yıl, hastalık süresi 8.96+5.82, menopoz süresi ort. 14.81+9.19yıl idi. Polikliniğimize başvuran DM olmayan 21 postmenopozal olgunun yaş ort. 58.78+9.22 yıl, menopoz süresi ort.15.16+8.47yıl idi. Gruplar arasında yaş, menopoz süresi, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi(p>0.05) (Tablo 1).

Diabetik grupta serum fosfor ve AKŞ değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur(p<0.05). Serum Ca ve ALP düzeyi, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir(p>0.05) (Tablo 2).

Tüm hastaların AKŞ değerleri ile L2-L4 total ve femur boynu KMY'leri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmış fakat aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(r=-0.05, r=-0.27, p=0.717, p=0.061).

Tablo 1: Grupların genel özellikleri.

	Diabet(+) grubu Ort+Ss n=31	Kontrol grubu Ort+Ss n=21	p değeri
Yaş(yıl)	59.16+9.22	58.79+9.22	0.866
Menopoz süresi(yıl)	14.81+9.19	15.16+8.47	0.883
Kilo(kg)	72.84+11.20	77.54+10.61	0.118
Boy(m)	1.58+0.06	1.58+0.07	0.961
VKI(Kg/m ²)	29.211+4.09	31.184+4.64	0.098

Ort: Ortalama Ss: Standart sapma VKI:vücut kitle indeksi

Diabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında L2-L4 total ve femur boynu KMY'leri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.319$, $p=0.805$) (Tablo 3).

Diabetik olgu grubu içinde oral antidiabetik tedaviye insülin eklenmiş olanlar ile sadece oral antidiabetik alanların L2-L4 total ve femur boynu KMY'leri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4). Lokomotor sistem muayene bulguları arasında Phalen ve Tinel testi pozitifliği, eldiven çorap tarzı duyu kaybı, dupuytren kontraktürü, omuz hareket kısıtlılığı görülme sıklığı Diabetik hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Üst ve alt ekstremitelerde güç kaybı (DM(+)) %12.5, kontrol %0, elde fleksiyon kontraktürü (prayer belirtisi) (DM(+)) %28.1, kontrol %12.5) açısından gruplar karşılaştırıldığında is-

tatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Diabetes mellitusta kas iskelet sistemi komplikasyonları sıklıkla gözlenir ve önemli morbidite sebebidir (1).

Osteoporoz, karpal tünel sendromu, rotator kafa lezyonları, ağrı, tenosinovit, kısıtlanmış eklem mobilitesi, hiperostoz, osteoartrit, nöropati ve gözlenen komplikasyonlar arasındadır (1,4,5).

DM ile ilişkili romatizmal hastalıklar arasında nöroartropati ve osteolizin DM ile ilişkisi kesindir. Diffüz iskelet hiperostozu ve periartritin ilişkisi de muhtemeldir. Fakat gut, psödogut, karpal tünel sendromu, osteoartrit, dupuytren kontraktürü ve eklem kontraktürleri arasındaki ilişki tam kanıtlanmamıştır (6).

Tablo 2: Diabet grubu ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması.

	DM(+)grubu Ort+Ss	Kontrol grubu Ort+Ss	p değeri
Ca	9.42+0.36	9.40+0.26	0.906
Fosfor	3.79+0.47	3.49+0.49	0.033*
ALP	85.94+26.77	84.47+32.33	0.860
24 saatlik idrarda Ca	157.19+92.18	137.89+67.21	0.430
AKŞ	162.91+86.37	94.95+10.16	0.00*

Ca:Kalsiyum, ALP:Alkalin fosfat, AKŞ:Açlık kan şekeri

Tablo 3: Gruplar arası kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması.

	DM(+)grubu Ort+Ss	Kontrol grubu Ort+Ss	p değeri
L2-L4 total KMY	0.94+ 0.21	0.89+ 0.15	0.319
Kalça femur boynu KMY	0.76+0.17	0.78+0.10	0.805

Tablo 4: DM(+)grupta tedavi şekillerine göre hastaların KMY'unun karşılaştırması.

	L2-L4 total KMY Ort+Ss	Kalça femur boyun KMY Ort+Ss
Tedavi(-)	1.01+0.18	0.79+0.14
Oral tedavi	0.93+0.23	0.76+0.19
Oral+insülin tedavisi	0.97 +0.09	0.76 +0.04
p değeri	0.788	0.945

Osteoporoz, tip 1 diabetin potansiyel komplikasyonlarından biri olmasına rağmen, Tip 2 DM'un kemik kitlesine etkisi tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda tip 2 DM de KMY değerleri; artmış (7), azalmış (8), veya normal olarak bulunmuştur (9). Çalışmalardaki tip 2 diabetik ve KMY değerleri düşük olan hastalar genelde diabet ve menopoz süresi uzun, glukoz kontrolü kötü ve renal fonksiyonları bozulmuş olarak gözlenmiştir (10). Bazı çalışmalarda ise diabetik kadınların osteopeniden korundukları sonucuna varılmıştır (11). Bu da tip 1 DM'lerden farklı olarak tip 2 DM da artmış insülin direnci nedeniyle obezitenin sık görülmesi ve DM'lü hastalarda osteoartritin fazla görülmesi ile açıklanabilir (12,13).

Çalışmamızda 31 diabetik ve 21 diabetik olmayan postmenopozal hasta kemik mineral yoğunluğu ve fizik muayene bulguları açısından karşılaştırıldı. Diabetik grupta L2-4 KMY değerleri yüksek olarak bulunmuştur ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Açlık kan şekeri ile KMY değerleri karşılaştırıldığında negatif korelasyon saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diabeti olan grupta hastaların aldıkları tedaviye göre KMY değerleri farklılık göstermemiştir.

Altay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da diabetli grup ile kontrol grubu arasında osteoporoz açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (14). Sosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; 47 tip 2 DM'lu ve 252 nondiabetik kadın,

KMY açısından DEXA ve kuantitatif bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Literatürde tip 2 DM'lu hastalarda, diyet ve oral antidiabetik kullananlarda, insülin alanlara göre daha düşük KMY değerleri bulunmuştur (16). DM da iyi bir glisemik kontrol, egzersiz, diyet ve medikal tedavinin komplikasyonları azaltabileceği öne sürülmüştür (17).

Wakasugi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KMY değerleri ile insülin rezervinin göstergesi olan proinsülin ve üriner C peptid düzeyleri arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. DM'un regülasyon göstergesi olan HbA1c ile ise aynı ilişki saptanmamıştır (18).

Çalışmamızda ise, AKŞ ve KMY değerleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. HbA1c ve C peptid düzeyleri ölçülemediğinden iyi-kötü kontrollü diabetiklerde KMY değerleri arasında fark incelenememiştir.

Diabetik osteopeniye katkıda bulunabilecek bir çok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri, insülinin anabolik aktivasyonundaki yetersizliğine bağlı diabetik osteopeniye neden olabileceğidir (16). Diabetik hastalarda proinsülin miktarı ile kalça KMY'u ve insülin growth faktör benzeri peptid-3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (19).

Diabetik osteopenide öne sürülen diğer bir mekanizma ise, osteoblastik kemik formasyonunun supresyonudur (3). Çalışmalarda diabetik oste-

Tablo 5: Diabetik hastalarda lokomotor sistem bulguları.

	DM(+) grubu (%)	Kontrol grubu (%)	p değeri
Phalen Testi	71.9	37.5	0.015*
Tinel Testi	71.9	29.2	0.003*
Eldiven- çorap tarzı duyu kaybı	71.9	4.2	0.00*
Üst ve alt ekstremitte kas gücü kaybı	12.5	0	0.127
Elde fleksiyon deformitesi	28.1	12.5	0.2
Dupuytren kontraktürü	18.8	0	0.032*
Omuz hareket kısıtlılığı	34.4	4.2	0.008*
*p<0.05			

openide, osteoblastik fonksiyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir (20). Artmış osmotik diürez nedeniyle artan üriner Ca atılımı ve azalmış intestinal Ca emilimi; negatif Ca dengesine neden olur. PTH süprese olabilir. Vit D metabolizmasının değişmesi, hipoparotiroidizm, kronik hiperglisemi ve yetersiz insulin aktivasyonu osteoblastik kemik formasyonunu süprese etmektedir (3). Kemik döngüsündeki yavaşlama diabetik osteopeniye katkıda bulunur. Tip 2 DM'lu 57 postmenopozal kadının kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerine bakıldığında, ALP her iki grupta benzer bulunurken, serum osteokalsin, N telopeptit/kreatinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuçlar tip 2 DM de kemik döngü hızının sağlıklı postmenopozal hastalara göre oldukça düşük olduğunu göstermiştir (21). Tip 1 ve tip 2 diabetiklerde yapılan bir çalışmada ise kemik kitlesinde azalmanın; kemik formasyonunda azalma ve kemik dokudaki mikroanjiopati ile ilişkili olabileceğinin altı çizilmiştir (22). Tip 2 DM' lu hastalarda yapılan histopatolojik incelemede, osteoblast yüzeyi, kortikal kalınlık, osteoid kalınlığı, osteoid volümü ve kemik volümü diabetik hastalarda daha düşük bulunmuştur. Diabetik osteopeninin altında yatan mekanizmanın kantitatif osteoid azalması, osteoblastların azalması ve sonuç olarak da kemik döngüsünün azalması olabileceği sonucuna varılmıştır (20).

DM' lu hastalarda kronik hiperglisemi ovaryal hasar meydana getirerek östradiol sentezini azaltır. Östrodiolun osteoblastlar üzerine direkt stimulan etkisi mevcuttur ve bu da osteoporozaya katkıda bulunabilir (23).

DM hem periferik hemde santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. Periferik sinir sisteminde sıklıkla aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon ile seyreden saf duysal veya duysal-motor polinöropati ile kendini gösterir (24). Nöropatiden sıklıkla iskemik vasküler patoloji ve fibröz doku proliferasyonu sorumlu tutulmaktadır (25). Bu hastalarda sıklıkla distal simetrik polinöropati gelişir ve hastalarda eldiven-çorap tarzında duyu kusuru gözlenebilir. Bizim çalışmamızda diabetli grupta %71,9 ve kontrol grubunda %4,2 oranında eldiven-çorap tarzında du-

yu kusuru mevcuttu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti.

DM'ta tuzak nöropatilere sıklıkla rastlanır. DM özellikle bilateral karpal tünel sendromu için risk faktörüdür (26). Chammas ve arkadaşları, 120 DM'li hastada %15-20 oranında KTS saptamışlardır (27). KTS tanısında Tinel ve Phalen testlerinin faydalı olduğu hatta elektrodiagnostik testlerin yerini alabileceğine dair yayınlar mevcuttur, fakat tam tersi görüşler de vardır (28,29). Çalışmamızda KTS'nu belirlemek için Tinel ve Phalen testleri uygulandı. DM'lu grupta Tinel %71.8, Phalen %71.9 oranında, kontrol grubunda ise Tinel % 29.2, Phalen %28.1 oranında pozitif ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Çalışmalarda, DM'lu hastalarda KTS'nun sadece eksternal anatomik nedenlerle değil, bunun yanında metabolik ve vasküler internal nedenlerle de gelişebileceği gösterilmiştir (30).

Dupuytren kontraktürü DM'li hastalarda %8-21 oranında bildirilmiştir. Dupuytren vakalarının ise %10-40'ında diabet saptanmıştır (31,32). DM'un dupuytren kontraktürü oluşumunda direkt etiyolojik faktör olduğunu öne sürenler olmakla beraber, daha yaygın olarak genetik bir faktörün her iki hastalığın oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (33). Dupuytren sıklığının, diabetin süresi ve yaşla arttığı bildirilmiştir (34). Çalışmamızda DM'lu hastaların %18'inde dupuytren kontraktürü saptanırken kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir.

Eklemler hareketlerinde kısıtlılık DM'da gözlenen bir durumdur, fakat DM ile ilişkisi kanıtlanmamıştır (2). Diabetik hastalarda normal popülasyona göre özellikle omuz ve parmak eklemlerinde azalmış fleksibilite söz konusudur (35). Çalışmamızda DM'lu grupta omuzdaki hareket kısıtlılığı varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunurken, el deformitesi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak Tip 2 DM postmenopozal kadınların KMY ölçümleri kontrol grubu ile farklılık göstermemekteydi. Ancak diğer kas iskelet sistemi hastalıklarının bu kişilerde görülme sıklığının arttığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pal SK, Biswas S, Sinharay K. Rheumatological problems in diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2002;100(7): 458-60.
2. Cagliero E. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(3):189-194.
3. Takizawa M, Kameyama K, Maruyama M. Bone loss in type 2 diabetes mellitus-diabetic osteopenia. *Nippon Rinsho* 2003;61(2):287-291.
4. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;15;114(9):753-757.
5. Chau DL, Edelman SV, Chandran M. Osteoporosis and diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):37-42.
6. Pastan RS, Cohen AS. The rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1978; 62(4):829-839.
7. Sahin G, Bagis S, Cimen OB. Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2001;44(4):1413.
8. Saneshige S. Spinal bone mineral density in the female diabetic patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992;29(11):864-873.
9. Weinstock RS, Goland RS, Shane E. Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989;4(1):97-101.
10. Kao CH, Tsou CT, Chen CC. Bone mineral density in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus by dual photon absorptiometry. *Nucl Med Commun* 1993;14(5):373-377.
11. Buysschaert M, Cauwe F, Jamart J. Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients. *Diabet Metab* 1992;18(1):32-37.
12. Sieradzki J, Trznadel-Morawska I, Olszanecki P. Bone density in type 2 diabetes as related to obesity and adrenal function. *Pol Arch Med Wewn* 1998;100(2):125-132.
13. Smyth HA. Osteoarthritis, insulin and bone density. *J Rheumatol* 1987;14:913.
14. Altay ZE, Kuşkas S, Aydın M. Tip 2 diabetes mellituslu olgularda lokomotor sistem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Derg* 1997;3(3): 209-212.
15. Sosa M, Deminquez M, Navarro MC . Bone mineral metabolism is normal and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 1996;10(4);201-205.
16. Kocian J, Brunova J. Diabetic osteopathy 4 laboratory findings. *Vnitr Lek* 1990;36(5):460-466.
17. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003;37(1).30-35.
18. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14(1):29-33.
19. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159(2):297-306.
20. Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes (DMNID). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996;51(1):7-11.
21. Akin O, Gol K, Akturk M. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(1):19-29.
22. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S 493-514.
23. Luan X, Jin Z, Ouyang J. Changes in sexual hormones and bone metabolism disorder in postmenopausal NIDDM patients. *J Tangji Med Univ* 1996;16(4)217-219,233.
24. Michael J. Aminoff. *Neurological Complications of Systemic Disease in Adults. Neurology in Clinical Practice*, Butterworth-Heinemann 1996; 905-930.
25. Öncel A. Endokrin artropatiler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Beyazova M, Kutsal YG.(eds): Ankara, Güneş kitabevi. 2000:1779-1789.
26. James L, McGuire R, Elaine L. *Arthropathies Associated with Endocrine Disorders*. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge C(eds): *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia , WB. Saunders Company, 1993; 1527-1544.
27. Chammas M, Bousquet P, Renald E, et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *J Hand Surg(Am)*1995;20(1):109-114.

28. Oh SJ. *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies*. Maryland, Williams and Wilkins. 1993 S.517-526.
29. Yalçın P, Arasil T. 40 yaş üzeri kadınlarda karpal tünel sendromunun insidansı. *Romatizma* 1990;5(1):23-33.
30. Ozkul Y, Sabuncu T, Kocabey Y, Nazligul Y. Outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients. *Acta Neurol Scand* 2002;106(3):168-172.
31. Özbek S. *Endokrin hastalıkların romatolojik bulguları*. Hekimler Yayın Birliği. Klinik Romatoloji. Ankara, Mediko-Mat Ltd Şti. 1996;296.
32. Forgacs SS. *Diabetes Mellitus*. Klippel Jh, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, Colchester, Mosby, 1994;24(11):2162.
33. Duthie Rb, Francis MJO. Free radicals and Dupuytren's contracture. *J Bone Surg* 1988;70(B):689-691.
34. Stradner F. Dupuytren's contracture as a concomitant disease in diabetes mellitus. *Win Med Wochenschr* 1987;137 (4):89-92.
35. Schulte L, Roberts MS, Zimmerman C. A quantitative assesment of limited joint mobility in patients with diabetes. *Goniometric analysis of upper extremity passive range of motion*. *Arthritis Rheum* 1993;36(10):1429-1443.