

## Postmenopozal Kadınların Kemik Mineral Yoğunluğunun Vitamin B12 Düzeyleri ile İlişkisi

Relation of Vitamin B12 Levels to Bone Mineral Density of Postmenopausal Women

Nur Kesiktaş, Nurten Eskiuyurt, Ayşe Karan, Semih Akı, Halim İşsever\*

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve

\*Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** B12 vitamininin (vit-B12), hemopoetik ve sinir sistemi üzerine etkileri bilinmekle beraber, iskelet sistemi üzerine etkileri ile ilgili bilgiler azdır. Serum vit-B12 konsantrasyonu ile osteoblast fonksiyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar ve DNA sentezindeki rolü nedeni ile osteoporoz ile ilgili olabileceği düşünülerek, randomize kontrollü çalışma planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Polikliniğimize kronik bel ağrısı nedeni ile başvuran yaşları 50-65 yıl arasında 740 kişinin vit-B12 seviyeleri incelendi ve vit-B12 400pg/ml altında, üstünde olarak ayrıldı. Vit-B12 seviyesi 400 pg/ml altında saptananlardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 26 kişi vaka grubu olarak belirlendi. Vit-B12'si 400 pg/ml üstünde olan hastalar arasından 20 kişi kontrol grubu olarak randomizasyon ile belirlendi. Her iki grubun da kemik mineral yoğunluğu (KMY), biokimyasal ölçümleri, osteoporoz ve vit-B12 eksikliği nedenleri araştırıldı. İstatiksel değerlendirmelerde bilgisayar programı kullanıldı.

**Bulgular:** Vaka ve kontrol gruplarının KMY değerleri arasında, istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Vit-B12 seviyelerini 400 pg/ml'nin üstü, 200 pg/ml altı ve 200-400 pg/ml olarak gruplandırıldığında osteodansimetrik değerlendirmeler karşılaştırıldığında, femur KMY ( $p<0,05$ ) istatistiksel anlamlı farklı bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları vit-B12 ile osteoporoz arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamıştır. Vit-B12 eksikliğinin ucuz ve kolay tedavi edilir bir durum olması nedeni ile vit-B12 eksikliği araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. (*Osteoporoz Dünyasından* 2009;15:1-6)

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, vitamin B12 eksikliği

### Summary

**Aim:** Although vitamin B12 (vit-B12) is known to influence the hemopoetic and nervous systems, little is known about the skeletal effects of vit-B12. Researchs that demonstrated an association between serum vitamin B-12 concentration and osteoblastic function and its' role in DNA synthesis, which suggesting a relationship between osteoporosis, this randomized controlled trial were planned.

**Material and Methods:** Vit-B12 levels of 740 patients aged between 50-65 years, who were applied to our outpatient clinic because of chronic low back pain were examined and divided with vitamin B-12 levels over or below 400 pg/ml. 26 participant who met all inclusion criteria with vit-B12 level below 400pg/ml were assigned to case group. Among the patients that vit-B12 levels were over 400pg/ml, 20 participants were randomly selected to control group. Bone mineral density (BMD), biochemical measurements, causes of osteoporosis and vit-B12 deficiencies were investigated. A computer program was used for statistic evaluation.

**Results:** There was not statistically significant difference between BMD's of case and control groups ( $p>0.05$ ). When the vit-B12 levels were grouped with over 400 pg/ml, below 200 pg/ml and between 200-400 pg/ml, osteodensimetric examinations of femur neck BMD ( $p<0.05$ ) were achieved statistically significant difference.

**Conclusion:** The results of this trial highlight an association of vitamin B-12 status with osteoporosis. Vit-B12 deficiency is an easy and cheap treatable condition so that reason we suggest that levels of vit-B12 should be investigated. (*From the World of Osteoporosis* 2009;15:1-6)

**Key words:** Osteoporosis, vitamin B12 deficiency

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nur Kesiktaş, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 20 00 Gsm: +90 532 698 82 31 E-posta: nur.kesiktas@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 25.08.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.02.2009

*Osteoporoz Dünyasından Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / World of Osteoporosis, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

## Giriş

Osteoporoz yaşlanan dünya popülasyonunun en önemli problemlerindendir. Morbidite ve bağımlılığı artırır, yaşam kalitesini azaltır ve sağlık harcamalarında önemli mali problemler yaratır (1,2). Beslenme ve günlük diyetin osteoporoz ile ilişkili olduğu gösterilmesi nedeni ile, hastalığın önlenmesinde özellikle kalsiyum, D vitamini alımı ile ilgili çalışmalar yapılmış ve eser elementler, K, B12, B6 vitamini ve folik asitin kronik olarak düşük miktarda alımı osteoporozu predispozisyon oluşturabileceği öne sürülmüştür (3-6).

B12 vitamini (vit-B12) eksikliğinin, ağrı, uyuşma, sıcaklık ve dokunma duyusu kaybı, titreme, güçsüzlük, inkontinans, görme bozuklukları, konfüzyon, hafıza kaybı, apati, iritabilite, kişilik değişikliği, depresyon, halusinasyon, çarpıntı, halsizlik, iştah kaybı, kan basıncı değişiklikleri, kulak çınlaması, saçlarda erken beyazlamaya kadar giden geniş semptom dağılımı olduğu belirtilmiştir (7). Hemopoetik ve sinir sistemi gibi üzerine etkileri iyi bilinmektedir (8,9). Otonomik sistem belirtileri olarak üriner ve fekal inkontinans görülür, özellikle stres üriner inkontinanslılarda daha belirgin olmak üzere üriner sistemde olumsuz etkileri olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (10). Mesane kanseri riskinin vit-B12 alanlarda daha az olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (11). Psikiyatrik semptom olarak depresyon vit-B12 eksikliğinde görülebilir (12). Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda da rol oynar (13,14). Vit-B12 eksikliğinin, iskelet sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler azdır (8,9,15).

Vit-B12 seviyeleri ile osteoporoz riski arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır, çalışmalarda ırksal ve etnik farklılıklar olabileceği vurgulanmıştır (5,16).

Vit-B12 homosistein metabolizmasında önemli bir kofaktördür. Yüksek homosisteinli vakalarda düşük Vit-B12 seviyeleri saptanmıştır. Homosistein kollajenin çapraz bağlarını bozduğu öne sürülmüştür, bundan dolayı mineralizasyon ve matriks yapısı bozulabilir ve osteoporoz oluşumuna katkıda bulunabilir. Ayrıca hiperhomosisteineminin osteoklastları arttırdığı, osteoblastları ise etkilemediği öne sürülmüştür (17,18). Postmenopozal kadınlarda homosistein metabolize eden enzim metilenetetrahidrofolat redüktaz arasında bağlantı saptanmış, homosistein yüksekliği, vit-B12 eksikliği düşük KMY ile ilişkili bulunmuştur (19). Bazı ülkelerde bu enzim polimorfizmi ile KMY arasında bağlantı bulunurken İran gibi ülkelerde bir bağlantı bulunamamıştır (16).

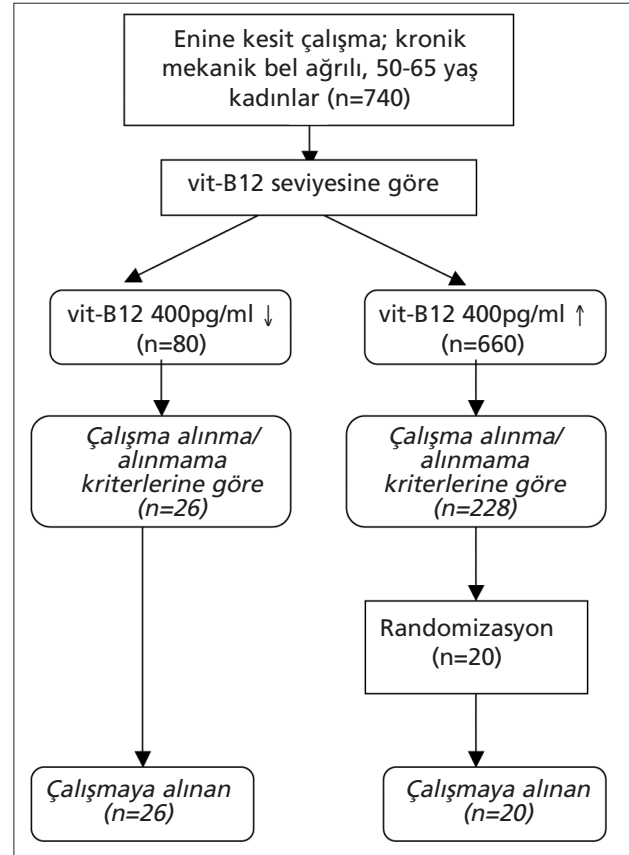
Vit-B12 konsantrasyonu ile kemik iliği stromal osteoprogenitor hücreleri ve UMR106 osteoblastik hücrelerine timidin inkorporasyonu gösterilmiş olup, bu bulgular vit-B12 nin osteoblastik fonksiyona direkt etkisi olduğunu göstermektedir (20,21). Ayrıca invitro bir çalışmada düşük vit-B12 seviyesinin osteoklastik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (22).

Vit-B12 iki aktif koenzim formu dezoksadenozilkobalamin ve metilkobalaminidir. Bu koenzimler suksinilkoenzim A(CoA) ve metionin sentezi için gereklidir. CoA, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemlidir. Metionin ise

aminoasid metabolizmasında özellikle pürin ve pirimidin sentezi için gereklidir (8). Clarke (9) vit-B12 ve folatın bütün hücrelere metil grubu temin ettiğini, bu nedenle eksikliklerinde oluşan bulgularının bu nedenle zengin olduğunu bir yazısında yayınlamıştır. Kollajen içeriğindeki proteoglikanların yapısında aminoasitlerin yer alması gibi nedenlerden vitamin B12'nin osteoporoz oluşumunda rolünü araştırmaya çalışmaları yönlendirmiştir (23,24). Bu konu ile ilgili klinik çalışmaların az olması ve diyetin gittikçe osteoporoz da önem kazanması nedeniyle, randomize prospektif çalışmamızda osteoporozlu hastalarda vit-B12 seviyelerinin kontrol grubu ve literatür ile karşılaştırma planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Prospektif, kontrollü ve kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya, Haziran-Eylül 2004 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD polikliniğine kronik mekanik nedeni bel ağrısı ile başvuran, yaşları 50-65 yıl arasında değişen postmenopozal kadınlardan, enine kesit yöntem ile 740 kişinin vit-B12 seviyelerine bakılarak 400pg/ml altında 80 kişi, bu değer üstünde 660 kişi saptanmıştır. Vit-B12 seviyesi 400pg/ml altında 80 kişi arasından çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 26 kişi ve vit-B12 seviyesi 400pg/ml üstünde olanlar arasından 20 kişi 'Quickcalcs graph pad' (25) bilgisayar programı ile randomizasyon ile belirlenmiştir (Şekil 1). Hastalara kan alma öncesi bilgi verilmiş ve onayları alınmıştır.



Şekil 1. Hasta alımı akış şeması

Çalışmaya alınmama kriterleri; erkekler (24), vejateryenler, gastrik operasyonlular, östrojen replasmanı almış olanlar, malign hastalığı olanlar, diyabet, tiroid hastalıkları gibi metabolik hastalıklar, çölyak, Crohn, Whipple gibi ince barsak son kısmını tutan hastalıkları olanlar, pernisiyöz anemisi olanlar, son 3 aydır düzenli vitamin, analjezik, proton pompa inhibitörü ya da H2 bloker kullananlar, folik asit, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri, osteoporoz tanısı ve tedavisi almış ve halen almakta olanlar, ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmemeden oluşmuştur.

Vit-B12 seviyelerine göre ayrılan bu iki grubun her ikisine çalışma kriterlerini taşımaktadır ve yaş, kilo, boy verilerine göre birbirleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Alkol, sigara, çay, kahve, NSAİİ kullanımı, proton pompa inhibitörü ya da H2 bloker kullanımı, Ca, D vitamini alımı, diğer vitaminlerin kullanımı ve vejateryenlik ayrıca sorgulandı (Tablo 1).

Lomber omurga, sol femur KMY'leri DXA (Lunar 4500-DPX-NT) ile incelendi. Tüm DXA ölçümleri aynı teknisyen tarafından çekildi. Deneyimli bir rehabilitasyon uzmanı

tarafından tüm ölçümler değerlendirildi. Boy ve ağırlık klinikte standart ekipman ile DXA ölçümleri öncesinde alındı. Vücut kitle indeksi (VKI) ayrıca hesaplandı. Merkez biyokimya laboratuvarında alkalen fosfataz (ALP); kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH) serum seviyeleri, hemogram, folik asit, açlık kan şekeri, tiroid hormonları analiz edildi (Tablo 2). Vit-B12 seviyelerinin değerlendirme metodu Electrochemluminescence Immunoassay 'ECLIA' (E170) ile yapıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Sosyal bilimler için istatistik paketi (SPSS) 10,0 istatistiksel analizde kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde, ki-kare testi nonparametrik değerlerde, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız student t test KMY ölçümlerini gruplarda karşılaştırmada, korelasyonlar için spearman korelasyon kullanıldı. Standart deviasyon ortalamasının yarısından daha büyükse veya örneklem sayısı küçükse Mann Whitney U ve Wilcoxon Rank test gibi nonparametrik testler kullanıldı.

#### Bulgular

Vit-B12 seviyesi 400 pg/ml'in altında olan olgu grubunun yaş ortalaması 58,5±4,6 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 62,5±3,1 yıldır (Tablo 1).

Hastaların hepsi postmenopozal dönemdedi. Her iki grubun demografik değerler açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu, alışkanlıklar, beslenme ve ilaç kullanımı sorgulandığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Laboratuvar tetkiklerinden, olgu grubunun vit-B12 seviyesi 242,8±142,9 pg/ml, kontrol grubunun 596,2±120,3 pg/ml ( $p < 0,0001$ ) olarak bulundu, bunun dışındaki bakılan parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ), (Tablo 2). Olgu ve kontrol gruplarının KMY karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0,05$ ), (Tablo 2).

Olgu grubunda on kişinin vit-B12 seviyesi, 200 pg/ml'nin (153,02±36,29) altında idi. Vit-B12 seviyesi düşük olan bu grupta (grupA), yaş ortalaması 62,40±7,70 yıldır. Yaş ortalaması 56,18±7,35 yıl olan vit-B12 seviyesi 200-400

**Tablo 1.** Olgu ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Olgu (n=26)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	58,5±4,6	62,5±3,1	$p > 0,05$
Boy (cm)	153,8±6,1	154,2±5,8	$p > 0,05$
Ağırlık (kg)	75,4±12,9	76,1±14,3	$p > 0,05$
BMI	31,3±4,3	30,8±5,6	$p > 0,05$
Çay	26	20	$p > 0,05$
Kahve	24	19	$p > 0,05$
Alkol	0	0	$p > 0,05$
Multivitamin alımı	9	11	$P < 0,05$
Protein alımı	26	20	$p > 0,05$
Sigara	20	12	$p > 0,05$
NSAİD kullanımı	24	19	$p > 0,05$
PPI/H2 bloker	18	11	$p > 0,05$
Ca D vitamini	9	6	$p > 0,05$

**Tablo 2.** Olgu ve kontrol grubu laboratuvar ve KMY değerlendirmeleri

	Olgu (n=26)	Kontrol (n=20)	p
B12 seviyesi pg/ml	242,8±142,9	596,2±120,3	$< 0,0001$
L2-4 KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0,930±0,1789	0,959±0,1209	$> 0,05$
Femur boynu KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0,870±0,1347	0,823±0,1253	$> 0,05$
Folik asit (ng/ml)	4,1±1,5	4,2±1,7	$p > 0,05$
Kalsiyum	9,4±1,2	9,3±1,4	$> 0,05$
Alkalen fosfataz	151,8±14,1	159,7±12,8	$> 0,05$
Htc.	%37,1±1,7	%37,43±1,4	$> 0,05$
Lökosit sayısı	5200±1450	6400±1150	$> 0,05$
Eritrosit sayısı	4,49x10 <sup>6</sup> ±0,5 x10 <sup>6</sup>	4,01x10 <sup>6</sup> ±0,5 x10 <sup>6</sup>	$> 0,05$
AKŞ	84,7±15,1	87,3±16,2	$> 0,05$
PTH	52±14,1	49±16,1	$> 0,05$
Tiroid fonk boz.	n=9	n=6	$> 0,05$

pg/ml (298,93±68,75) arasında 16 kişi (grup B) ile grup A karşılaştırıldığında, yaş ortalamaları ve lomber KMY'lerinde anlamlılık sınırında fark bulunmadı, vit-B12 seviyeleri ve femur boynu KMY'leri arasında istatistiksel anlamlı farklar saptandı (Tablo 3).

## Tartışma

Osteoporoz özüllülük yapabilen yaygın bir iskelet sistemi hastalığıdır. Konservatif tedavi önemlidir. Konservatif tedavi içinde egzersiz yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri özellikle de kalsiyum, D vitamini gibi vitamin ve minerallerden zengin bir diet önemli bir yer alır (1-4). Vit-B12 eksikliği ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermeye yönelik dünyada çalışmalar son yıllarda yapılmıştır (15,26-32). Ülkemizde ise bu konu randomize bir yöntem ile çalışılmamıştır (33). Bu konu ile ilgili yapılmış dünyada ve ülkemizde yoğun klinik çalışma olmadığı gibi, irksal faktörlerin önemli olması (16,19,34) nedeni ile bu çalışmada osteoporoz ile vit-B12 ilişkisinin daha parametrik değerlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Serum vitamin B12 düzeylerini bir çok laboratuvar 200-900 pg/ml olarak kullanmaktadır. 100 pg/ml nin altında B12 eksikliği için tanısıl değer spesifikliği yüksekken, 100-400 pg/ml arası spesifite düşer. Vücudun vit-B12 düzeyi hakkında kesin bilgi sağlamaz, vit-B12 eksikliği klinik bulguları, B12 seviyeleri hafif azalmalar hatta normal sınırlar içinde iken bile gelişebilir (35). Çalışmada vit-B12 400 pg/ml altı ve üstü olarak ayrılması bu nedene bağlıdır. Bazı çalışmalarda da vit-B12 eksikliği klinik tanı değeri olan 200 pg/ml altı ve düşük normal kabul edilen 300 pg/ml altı olarak alınmıştır (15). Bir tanımlamada ise, vit-B12 seviyesi 200 pg/ml den daha az ise eksiklik, serum seviyesi 200-350 pg/ml ise buna borderline eksiklik denir (6). Bizim vit-B12'si eksik ve borderline eksik hastalarımızın KMY'ni de çalışmamızda ayrıca karşılaştırıldı.

Dünyada yapılan çalışmalarda vit-B12 eksikliği oranlarını yaşlı nüfus için çok değişken bulmuşlardır, bu oranlar %10-43 arasında değişmektedir (5,6,36-38). Ekonomik durumu iyi olan bir grupta yapılan bir çalışmada %37,5 vit-B12 eksikliği bulunmuştur (39). Ülkemizde orta yaşlı (yaş ortalaması 46,4 yıl) bir grupta yapılan çalışmada vit-B12 eksikliği %24 bulunmuştur (40). Çalışmamızda 55-65 yaş arası kadınlarda, kronik mekanik bel ağrılı hasta grubumuzda vit-B12 eksikliğini %18,1 olarak saptan-

mıştır. Çalışmamızda sadece kadın populasyonun alınmasında bir limitasyondur, fakat daha önceki vit-B12 eksikliğinin osteoporoz ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda erkeklerde vit-B12 eksikliği ve KMY arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir, biz de bu nedenle çalışmanın homojenizasyonunu da bozacağı için erkek hasta grubunu almamak (24,31). Bununla ilgili çelişkili yayınlar da mevcuttur, Tucker ve arkadaşları (28) erkeklerde daha çok femur KMY'sinin, kadınlarda ise lomber KMY'nin düştüğünü vit-B12 düşüklüğü ile ilişki olarak gösterilmiştir. Vit-B12 eksikliği ile ilgili olarak kalça kırıklarının her iki cinsiyette arttığını belirtmişlerdir. Vit-B12 eksikliği genç yaşlarda daha az karşılaşılan bir tablo olduğundan hastaların orta yaşta olmaları tercih edilmiştir (15).

Genel olarak literatür verileri değerlendirildiğinde vit-B12 ile osteoporoz ilişkisi çalışmalarda bildirilmiştir (15,26-28,30,33). Düşük vit-B12 seviyelerinin yaşlı kadınlarda kalçada kemik yoğunluğu kaybını hızlandırdığını belirtmişlerdir. Bunun vit-B12'nin direkt bir etkisi mi yoksa genel beslenme ile ilgili bir gösterge mi, bunun net olarak söylenmesinin zor olduğu bildirilmiştir (15). Sato ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda femurda vit-B12 eksikliği ile ilgili olabilecek KMY azalması saptamışlardır (26). Bir çalışmada folik asit ve vit-B12'nin kalça kırığı ile ilişkisine bakılmış, vit-B12'nin kalça kırığı ile daha çok ilgili olabileceği bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da vit-B12 seviyesi 200 altında olanlarda, 200-400 pg/ml olanlara göre bu araştırmacıların sonuçlarına benzer şekilde femur KMY değerlerinde düşüklük elde edildi.

Tucker ve arkadaşlarının (28) çalışmasında da lomber bölge KMY daki düşüklük vit-B12 eksikliği ile korele bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada osteoporozlu ve osteopenik postmenapozlu kadınlarda sağlıklı popülasyona göre daha yüksek homosistein seviyeleri saptanmıştır, çalışmada sadece lomber bölge KMY değerlendirilmiş buna göre osteoporoz ve osteopenisi olanlarda vit-B12 eksikliği araştırılmıştır (33). Çalışmacılar, vit-B12 düşüklüğünün homosisteini arttırdığını bunun da osteoblast aktivitesine ve kollajene etkileyebileceğini ve osteoporozu neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda vit-B12 seviyeleri düşük ve borderline grupların lomber KMY'leri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın sonuç bulunmuştur.

Bir hayvan deneyinde vit-B12 eksikliğinin osteoporoz ile ilgili olmadığı iddia edilmiştir (41). Fakat ülkeler arası alınan sonuçlarda değişkenlik görülürken, hayvan modellerine göre değerlendirmeler yanlış olabilir.

Bazı çalışmalarda da vit-B12 eksikliğinden çok folik asit eksikliğinin osteoporoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (29). Diğer bir çalışmada folik asit alımının KMY arttırdığını vit-B12 almanın ise etkilemediği gösterilmiştir (32). Çalışmamıza folik asit eksikliği olan vakalar alınmadı.

Burada olgu grubundaki hastalardaki vit-B12 eksikliğini belirgin olması ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklı bulunması bir etyolojik faktör olarak vit-B12 eksikliğinin osteoporozda rol oynayabileceğini dü-

**Tablo 3.** Olgu grubunda vit-B12 seviyesine göre KMY dağılımları

Bölge	Grup A (n=10) Vit-B12 ↓ 200	Grup B (n=16) Vit-B12 200-400	p
Yaş	62,40±7,70	56,18±7,35 yıl	=0,06
Vit-B12 pg/ml	153,02±36,29	298,93±68,75	<0,05
L2-4 KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0,846±0,163	0,983±0,172	=0,055
Femur boynu KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0,795±0,1650	0,918±0,0877	<0,05

şündürmektedir. Vit-B12 eksikliği yapabilecek hastalıkların dışlanması nedeni ile diyet ön plana çıkmıştır. Stone ve ark. vit-B12 eksikliğinde diyetle ilgili faktörlerin önemine değinmişlerdir (15). Bu çalışmada diyetle ilgili bir sorgulama osteoporoz yönünden yapılmışsada vit-B12 eksikliği için vejeteryanlık, alınan protein sorgulanmış ve vit-B12 eksikliği yapabilecek ilaçlar araştırılmıştır. İlaçlardan özellikle H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri ile vit-B12 eksikliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (42). Bel ağrılı hastalarda da analjezik tedavi sırasında oluşabilecek gastrik komplikasyonlar için bu ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuar ilaçların da vit-B12 eksikliği yapabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda bu ilaçların son üç ayda alınması ile ilgili bilgi alınmadı, her iki grubun randomize olması, benzer tanılar ve hastalık sürelerine sahip olmaları nedenleri ile çalışmanın bu limitasyonu önemsenmeyebilir.

Diğer limitasyonlar, çalışmanın tek merkezli yapılması, hasta sayısının azlığıdır, ancak yaş ve BMI açısından eşleşmiş vit-B12 eksikliği olmayan bir kontrol grubu olması bizim sonuçlarımızı anlamlı kılmaktadır.

Çalışma dizaynı olarak bizim çalışmamız randomize ve vit-B12 eksikliğinde KMY ler arası farklar değerlendirilmiş, vit-B12 seviyeleri düştükçe femur KMY'lerinde belirgin azalma meydana çıkmıştır. Fakat, vit-B12'nin bunun direkt bir etkisi midir yoksa, iskelet yapısını etkileyen, genel beslenme hakkında fikir veren bir gösterge midir belirgin değildir. Bizim düşüncemize göre B12 vitamini protein sentezi üzerinden kollajen yapısını ve dolayısı ile iskelet yapısını etkilemekte ve osteoporozda etkili olmaktadır.

Sonuç olarak, vit-B12 eksikliğinin tedavisi ucuz ve kolaydır. Genel populasyonda vit-B12 eksikliği 50 yaş ve üzerindeki hastalarda araştırılmalı ve eksik olan kişilerde tedavi programı özellikle vit-B12 seviyesi düşüklüğü olan osteoporozlularda, vitamin B12 tedavisi, osteoporoz tedavisi ile birlikte planlanmalıdır. Ancak, bu çalışmanın sonucunda vit-B12 ve osteoporoz ilişkisi ile ilgili daha ayrıntılı yorum yapabilmek için çok merkezli ve geniş hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Lanham New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc* 2008;67:163-76.
2. Kleerkoper M, Gold DT. Osteoporosis prevention and management: an evidence-based review. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:556-63.
3. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-10
4. Heaney RP. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:835-995.
5. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K et al. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities *Am J Clin Nutr* 1999;70:904-10.
6. Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-83.
7. Pacholok SM, Stuart JJ. Could It Be B12? An Epidemic of Misdiagnoses by, D.O. 2006 Quill Driver Books ISBN 1-884956-46-7.
8. Mason JB. Consequences of Altered Micronutrient Status. In: Cecil Textbook of Medicine. Eds: Goldman L, Ausiello D. 22nd Edition, 2004, Saunders Company, USA, Chapter 231, page: 1326-36.
9. Clarke R. Prevention of vitamin B-12 deficiency in old age. Editorial. *Am J Clin Nutr* 2001;73:151-2.
10. Incontinence Study Group. Diet as a risk factor for the development of stress urinary incontinence: a longitudinal study in women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:920-6.
11. García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M et al. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer *Eur J Cancer* 2007;43:1731-40.
12. de Jong N, Chin A Paw JM de Groot L, Rutten RAM. Et al. Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. *Am J Clin Nutr* 2001;73:338-46.
13. Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002;97:45-54.
14. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
15. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low Serum Vitamin B-12 Levels are Associated with Increased Hip Bone Loss in Older Women: A prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1217-21.
16. Golbahar J, Hamidi A, Aminzadeh M, Omranib GR. Association of plasma folate, plasma total homocysteine, but not methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism, with bone mineral density in postmenopausal Iranian women: a cross-sectional study. *Bone* 2004;35:760-5.
17. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1315:159-62.
18. Herrmann M, Peter Schmidt J, Umanskaya N, Wagner A, Taban-Shomal O, Widmann T, Colaianni G, Wildemann B, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B(6) and B(12) deficiencies in osteoporosis: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1621-32.
19. Abrahamsena B, Madsenb JS, Toftengc CL, Stilgren L et al. Are effects of MTHFR (C677T) genotype on BMD confined to women with low folate and riboflavin intake? Analysis of food records from the Danish osteoporosis prevention study. *Bone* 2005;36:577-83.
20. Kim GS, Kim CH, Park JY, Lee KU et al. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells. *Metabolism* 1996;45:1443-6.
21. Choi SW, Friso S, Ghandour H, Bagley PJ. et al. Vitamin B-12 deficiency induces anomalies of base substitution and methylation in the DNA of rat colonic epithelium. *J Nutr* 2004;134:750-5.
22. Herrmann M, Schmidt J, Umanskaya N, Colaianni G, Al Marrawi F, Widmann T, Zallone A, Wildemann B, Herrmann W. Stimulation of osteoclast activity by low B-vitamin concentrations. *Bone* 2007;41:584-91.
23. Carmel Lau KH, Baylink DJ, Saxena S et al. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med* 1988;319:70-5.
24. Dhonukshe-Rutren RA, Lips M, de Jong N, Chin A Paw MJ, Hiddink GJ. Et al: Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 2003;133:801-7.
25. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomSelect1.cfm>

26. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1082-8.
27. van Meurs JB, Uitterlinden AG. Homocysteine and Fracture Prevention. *JAMA* 2005;293:1121-2.
28. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:152-8.
29. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S et al. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women *Bone* 2003;33:956-9.
30. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L et al. Plasma B vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrin Metab* 2008;10:2007-710.
31. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland, Refsum H et al. PMPlasma Total Homocysteine Level and Bone Mineral Density The Hordaland Homocysteine Study *Arch Intern Med* 2006;166:88-94.
32. Rejnmark L, Vetergaard P, Hermann AP, Brot C, Eiken P, Mosekilde L. Dietary Intake of Folate, but not Vitamin B(2) or B(12), Is Associated with Increased Bone Mineral Density 5 years after the Menopause: Results from a 10-Year Follow-Up Study in Early Postmenopausal Women. *Calcif Tissue Int* 2008;82:1-11.
33. Özlem S, Samancı N, Karayalçın B, Bilgilişoy M et al. Postmenopozal osteoporoz ve osteopenide plazma homosistein düzeyleri ile biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:22-6.
34. Masalha R, Rudoy I, Volkov, I, Yusuf N et al. Vitamin B12 Deficiency in a Nonvegetarian Population. *Am J Med* 2002;112:413-6.
35. Snow CF. Laboratory diagnosis of Vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
36. Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillères Clin Haematol* 1995;54:245-53.
37. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
38. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
39. Volkov I, Rudoy I, Machagna M, Glezer I, Ganel U, Orenshtein A, Press Y. Modern society and prospects of low vitamin B12 intake. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:468-70.
40. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda serum B12, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006;9:59-64.
41. Wojtyczka A, Berge B, Menapf GR, Schwille PO, Ballanti P. et al. Gastrectomy osteopenia in the rat: the role of vitamin B12 deficiency and the type of reconstruction of the digestive tract. *Clin Sci* 1998;95:735-44.
42. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8.