



Life and Medical Sciences

Diyabet ve Hastalık Süresinin Disk Dejenerasyonu ve Cilt Altı Yağ Dokusu Kalınlığı Üzerine Etkisi

The Effect of Diabetes and Disease Duration on Disc Degeneration and Subcutaneous Adipose Tissue Thickness

Sefer ASLAN¹ [ID], Mehmet ŞİRİK² [ID], Mehmet SARIAYDIN³ [ID], Ramazan İlyas ÖNER⁴ [ID]

¹Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye [Department of Internal Medicine, Adıyaman Training and Research Hospital, Adıyaman, Türkiye]

²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye [Department of Radiology, Adıyaman University Faculty of Medicine, Adıyaman, Türkiye]

³VM Medical Park Pendik Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye [Department of Internal Medicine, VM Medical Park Pendik Hospital, İstanbul, Türkiye]

⁴Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye [Department of Internal Medicine, Adıyaman University Faculty of Medicine, Adıyaman, Türkiye]

Article Info: Received; 28.11.2022. Accepted; 10.01.2023. Published; 13.01.2023.

Correspondence: Sefer Aslan; MD, Department of Internal Medicine, Adıyaman Training and Research Hospital, Adıyaman, Türkiye. E-mail: drseferaslan02@hotmail.com

Cite as: Aslan S, Şirik M, Sariaydin M, Öner Rİ. The Effect of Diabetes and Disease Duration on Disc Degeneration and Subcutaneous Adipose Tissue Thickness. Life Med Sci 2023; 2(1): 25-30.

Özet

Diyabetes mellitus (DM) varlığı ve hastalık süresinin, intervertebral disk dejenerasyonu, epifizyal plak dejenerasyonu ve cilt altı yağ dokusu kalınlığı değişiklikleri ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmaya 2020-2022 yılları arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve bel ve/veya bacak ağrısı nedeni ile lomber omurga manyetik rezonans görüntülemesi çekilen diyabetik hastalar ve diyabetik olmayan katılımcılar (kontrol grubu) dahil edildi. DM hastaları ve kontrol grubunda disk dejenerasyonu, epifizyal plak dejenerasyonu ve cilt altı yağ dokusu kalınlığı parametreleri retrospektif olarak incelendi ve sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildi. Hasta grubunda 80 DM hastası vardı, bu hastaların 25'i (%31.3) erkek ve 55'i (%68.8) kadın idi. Kontrol grubunda ise toplamda 121 katılımcı vardı ve bunların 39'u (%32.2) erkek ve 82'si (%67.8) kadın idi. Hasta grubun yaş ortalaması 57.85 ± 10.76 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 54.23 ± 13.09 idi. DM süresi ile disk dejenerasyonu, epifizyal plak dejenerasyonu ve cilt altı yağ dokusu kalınlık değişikliği arasında anlamlı bir fark yoktu. Bununla beraber, kontrol grubu ile DM'li hasta grubu arasında disk dejenerasyonu ve epifizyal plak dejenerasyonu açısından anlamlı derecede farklılık mevcuttu, sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.017$. Çalışmamız diyabeti olan hastalarda hastalık süresinden bağımsız olarak disk dejenerasyonu ve epifizyal plak dejenerasyonuna yatkınlığın arttığını göstermiştir. Diyabetik hastalığın kontrolü ve tedavisi sekonder komplikasyonların önlenmesine önemli katkı sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Disk dejenerasyonu, Epifizyal plak dejenerasyonu.

Abstract

In this study, we aimed to determine whether the presence and duration of diabetes mellitus (DM) is associated with changes in intervertebral disc degeneration, epiphyseal plaque degeneration, and

subcutaneous fat tissue thickness. Diabetic patients and non-diabetic participants (control group) who applied to the internal medicine outpatient clinic between 2020-2022 and had lumbar spine magnetic resonance imaging due to low back and/or leg pain were included the study. Disc degeneration, epiphyseal plaque degeneration, and subcutaneous fat tissue thickness parameters of DM patients and control group were reviewed retrospectively, and the results were statistically evaluated. There were 80 DM patients in the patient group, 25 (31.3%) of these patients were male and 55 (68.8%) were female. There was a total of 121 participants in the control group, of which 39 (32.2%) were male and 82 (67.8%) were female. The mean age of the patient group was 57.85 ± 10.76 years, while the mean age of the control group was 54.23 ± 13.09 years. There was no significant difference between the duration of DM and disc degeneration, epiphyseal plaque degeneration, and subcutaneous adipose tissue thickness. However, there was a significant difference between the control group and the DM patient group in terms of disc degeneration and epiphyseal plaque degeneration ($p=0.003$ and $p=0.017$, respectively). This study reveals that patients with diabetes have an increased susceptibility to disc degeneration and epiphyseal plaque degeneration, regardless of disease duration. Control and treatment of diabetic disease will make an important contribution to the prevention of secondary complications.

Keywords: Diabetes mellitus, Disc degeneration, Epiphyseal plaque degeneration.

Giriş

Diabetes mellitus (DM), kemik ve kıkırdak dokuları da dahil olmak üzere birçok bağ dokusu tipini etkileyen, akut ve kronik, biyokimyasal ve anatomik sekellere neden olan hiperglisemi ile karakterize bir multiorgan hastalığıdır [1]. Tip 2 DM, diyabetin en yaygın şeklidir. Diyabet, belirli kas-iskelet sistemi patolojilerinin artan riski ile de ilişkilidir [2]. Diyabetin uzun süreli ve sık görülen komplikasyonları arasında ağrı ve bacaklarda duyu ve motor bozukluklar gibi semptomlarla karakterize olan diyabetik nöropati yer alır [2]. DM ayrıca, omurganın beslenmesi üzerindeki etkisi ile disk dejenerasyonuna (DD) neden olabilen vaskülopatiye yol açar [3,4].

Bel ağrısı, yetişkinler tarafından bildirilen en yaygın ağrı türlerinden biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaneye başvurularda en sık beşinci nedendir [5,6]. Ayrıca bel ağrısı, ABD'de her yıl on milyarlarca dolarlık doğrudan tıbbi harcamaya neden olan pahalı ve yaygın bir klinik sorundur [5,6]. Bel ağrısının çok faktörlü etiyojisine rağmen, omurganın intervertebral disklerindeki dejeneratif değişiklikler bel ağrısının başlangıcı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [7]. İntervertebral disk (IVD) dejenerasyonu, anulus fibrozus ve nükleus pulposus hücreleri içerisindeki anabolik ve katabolik aktivitede bir dengesizliği içerir [8]. Katabolik ve anabolik tepkilerde hücresel düzeyde ortaya çıkan dengesizlikler, IVD dokularında dejenerasyona yol açarken, intervertebral disklerde herniasyonuna

da neden olabilmektedir [4,9,10]. Beslenme, mekanik sebepler ve kimyasal ortam dahil olmak üzere intervertebral disk hücrelerinin çevresindeki birçok hücre dışı faktör de IVD dejenerasyonunu etkileyebilmektedir [4,6]. IVD dejenerasyonu sırt, boyun ve radiküler ağrıya önemli katkıda bulunur [10]. Tip 2 DM ile ilişkili artmış kırık riskine bir dizi faktör katkıda bulunmaktadır [11]. Bunlar arasında obezite, artan düşme riski, sarkopeni, diyabet ve anti-diyabetik ilaçlarla ilişkili çeşitli komorbiditeler sayılabilir [11,12]. Literatürde dejeneratif disk hastalığı ile diyabeti mikroskopik düzeyde ilişkilendiren birkaç çalışma mevcuttur [13,14], ancak bunların etkilerini hem bağımsız hem de sinerjik olarak değerlendiren popülasyon düzeyinde bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada, DM varlığı ve diyabet hastalığı süresinin; IVD dejenerasyonu, epifizyal plak dejenerasyonu (EPD) ve cilt altı yağ dokusu kalınlığı değişiklikleri ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (No:2022/7-15).

Çalışmada ilk olarak 2020-2022 yılları arasında iç hastalıkları polikliniğimize başvuran ve bel ve/veya bacak ağrısı nedeni ile lomber omurga manyetik rezonans görüntülemesi (*magnetic resonance imaging*, MRI) çekilen, DM tanılı

hastalar ile diyabetik hastalığı olmayan kişilerin verilerini retrospektif olarak inceledik. Doğuştan veya edinsel kas iskelet sistemi anomalileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diyabetik hasta grubunda 80 hasta ve diyabetik olmayan kontrol grubunda 121 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun diyabetik hastalığa sahip olmadıkları HbA1c testi ile doğrulandı. Hasta ve kontrol gruplarında (*tümü 18 yaş üstü*) yaş ve cinsiyet verileri ve ayrıca DM hastalarında diyabet süreleri kaydedildi. Her iki grupta yer alan katılımcıların vertebral MRI görüntülerinde DD ve EPD varlığı incelendi. Son olarak DM hasta grubu ve kontrol grubunda kategorize edilen ve çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul eden katılımcıların cilt altı yağ dokusu kalınlığı ölçüldü.

Veriler *Statistical Software for Social Sciences* (SPSS) v.25 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı ve bu değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerleri olarak sunuldu. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında

Kruskal-Wallis testi, farklılığa neden olan grubu belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Karşılaştırmalı analizlerde 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

DM hastaları ve kontrol grubu DD, EPD ve cilt altı yağ dokusu kalınlığı parametreleri açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. DM tanılı hasta grubundaki 80 hastanın 25'i (%31.3) erkek, 55'i (%68.8) kadın idi. Kontrol grubunda toplamda 121 katılımcı vardı ve bunların 39'u (%32.2) erkek, 82'si (%67.8) ise kadındı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 57.85 ± 10.76 ve 54.23 ± 13.09 olarak bulundu (Tablo 1). Hasta grubunda hastaların ortalama diyabet süresi 7.51 ± 3.16 yıl olarak bulundu. Hastalar diyabet sürelerine göre 1-5 yıl (Grup 1), >5-10 yıl (Grup 2) ve 10 yıl üzeri (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup 1'de 17, Grup 2'de 49 ve Grup 3'te 14 hasta vardı. DM sürelerine göre gruplar arasında DD, EPD ve cilt altı yağ dokusu kalınlığı parametreleri istatistiksel açıdan değerlendirildi ve bu parametreler için Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 1. Çalışma grubu (diyabetes mellitus hastaları) ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları.

Cinsiyet	Yaş	
	Çalışma grubu hastaları (n=80) ortalama (<i>mean</i>) \pm SS	Kontrol grubu (n=121) ortalama (<i>mean</i>) \pm SS
Erkek	58.44 \pm 10.27	51.41 \pm 14.40
Kadın	57.58 \pm 11.06	55.57 \pm 12.29
Toplam	57.85 \pm 10.76	54.23 \pm 13.09

SS; Standart sapma.

Tablo 2. Diyabetes mellitus hastalarında hastalık süresi ve disk dejenerasyonu oranlarının karşılaştırılması.

		DM hastaları				p değeri*
Disk dejenerasyonu		0-<5 yıl	>5-10 yıl	>10 yıl	Toplam	
Var	Hasta sayısı	12	45	11	68	0.081
	DD bulunan hastalar içerisindeki oran (%)	17.6	66.2	16.2	100.0	
	DM'li hasta grubundaki oran (%)	70.6	91.8	78.6	85.0	
Yok	Hasta sayısı	5	4	3	12	
	DD olmayan hastalar içerisindeki oran (%)	41.7	33.3	25.0	100.0	
	DM'li hasta grubu içerisindeki oran (%)	29.4	8.2	21.4	15.0	
Toplam	Hasta sayısı	17	49	14	80	
	DM'li hasta grubu içerisindeki oran (%)	21.3	61.3	17.5	100.0	

*Pearson ki-kare testi (2 \times 3). DD; Disk dejenerasyonu. DM; Diyabetes mellitus.

Tablo 3. Diyabetes mellitus hastalarında hastalık süresi ve EPD görülme oranlarının karşılaştırılması.

		DM hastaları				p değeri*
Epifizyal plak dejenerasyonu		0-<5 yıl	>5-10 yıl	>10 yıl	Toplam	
Var	Hasta sayısı	7	23	7	37	0.876
	EPD bulunan hastalar içerisindeki oran (%)	18.9	62.2	18.9	100.0	
	DM'li hasta grubundaki oran (%)	41.2	46.9	50.0	46.3	
Yok	Hasta sayısı	10	26	7	43	
	EPD olmayan hastalar içerisindeki oran (%)	23.3	60.5	16.3	100.0	
	DM'li hasta grubundaki oran (%)	58.8	53.1	50.0	53.8	
Toplam	Hasta sayısı	17	49	14	80	
	DM'li hasta grubundaki oran (%)	21.3	61.3	17.5	100.0	

*Pearson ki-kare testi (2×3) kullanıldı. DM; Diyabetes mellitus. EPD; Epifizyal plak dejenerasyonu.

Tablo 4. Diyabetes mellitus hastalarında hastalık süresi ve cilt altı yağ dokusu kalınlıklarının karşılaştırılması.

		DM hastaları			p değeri
		Grup 1 (n=17) ortalama (mean) ± SS	Grup 2 (n=49) ortalama (mean) ± SS	Grup 3 (n=14) ortalama (mean) ± SS	
CAYD-k		2.16±0.60	2.59±1.14	2.34±1.26	0.473

CAYD-k; Cilt altı yağ dokusu kalınlığı (santimetre). DM; Diyabetes mellitus. SS; Standart sapma.

Tablo 5. Diyabetes mellitus hastaları ve kontrol grubunda DD görülme oranlarının karşılaştırılması.

		Disk dejenerasyonu			
Grup		Var	Yok	Toplam	
Çalışma grubu	Hasta sayısı	68	12	80	0.003
	Grup içerisindeki oran (%)	85.0	15.0	100.0	
	DD bulunan* ve DD bulunmayan** hastalar içerisindeki oranlar (%)	45.9*	22.6**	39.8	
Kontrol grubu	Katılımcı sayısı	80	41	121	
	Grup içerisindeki oran (%)	66.1	33.9	100.0	
	DD bulunan* ve DD bulunmayan** hastalar içerisindeki oranlar (%)	54.1**	77.4*	60.2	
Toplam	Toplam sayı	148	53	201	
	Tüm gruplardaki toplam oran (%)	73.6	26.4	100.0	

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. DD; Disk dejenerasyonu.

Tablo 6. Diyabetes mellitus hastaları ve kontrol grubunda EPD görülme oranlarının karşılaştırılması.

		Epifizyal plak dejenerasyonu			
Grup		Var	Yok	Toplam	
Çalışma grubu	Hasta sayısı	37	43	80	0.017
	Grup içerisindeki oran (%)	46.3	53.8	100.0	
	EPD bulunan* ve EPD bulunmayan** hastalar içerisindeki oranlar (%)	50.7*	33.6**	39.8	
Kontrol grubu	Katılımcı sayısı	36	85	121	
	Grup içerisindeki oran (%)	29.8	70.2	100.0	
	EPD bulunan* ve EPD bulunmayan** hastalar içerisindeki oranlar (%)	49.3*	66.4**	60.2	
Toplam	Toplam sayı	73	128	201	
	Tüm gruplardaki toplam oran (%)	36.3	63.7	100.0%	

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. EPD; Epifizyal plak dejenerasyonu.

Hasta grubu ve kontrol grubu DD varlığı için değerlendirildiğinde hasta grupta %85.0, kontrol grubunda ise 66.1% oranında DD varlığı bulundu, iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde idi ($p=0.003$) (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubu EPD varlığı açısından değerlendirildiğinde hasta grupta 46.3%, kontrol grubunda ise 29.8% oranında EPD varlığı bulundu ve benzer şekilde iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde idi ($p=0.017$) (Tablo 6). Diyabetes mellitus hastaları ve kontrol grubu cilt altı yağ dokusu kalınlığı açısından değerlendirildi. Cilt altı yağ dokusu kalınlığı ortalaması hasta grupta 2.46 ± 1.08 , kontrol grubunda ise 2.27 ± 0.89 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.32$)

Tartışma

DM'nin protein glikasyon artışı nedeniyle disk dejenerasyonunu artırabilmesinin birçok biyolojik nedeni vardır ve glikasyon son ürün birikiminin (*advanced glycation end products*; AGE) hayvan modellerinde disk dejenerasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir [15]. Diyabetik ve obez bireyler, sırt ağrısı ve kas-iskelet sistemi komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır [16,17]. AGE'ler açısından zengin diyetin, obez ve diyabetik bireylerde sık görülen sırt ağrısına katkıda bulunan bir neden olabilecek spinal patoloji üzerindeki potansiyel etkileri hakkında çok az bilgi vardır [18]. Disk dejenerasyonu varlığını göstermek için bireysel MR tarama özelliklerini kullanmaya doğru bir yönelim söz konusudur [19]. Kakadiya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada DM'li hastalarda disk dejenerasyonu prevalansının daha yüksek olduğu sonucuna varılmış [20], bazı çalışmalarda ise bu bulguya zıt sonuçlar bulunmuştur. Chen et ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetin mikroanjiyopati ile disk dejenerasyonu gelişme sürecini hızlandırdığı sonucuna ulaşmışlardır [3]. Tüm katılımcıların büyük oranda kadınlardan oluştuğu çalışmamızda ise DM hastalık süresi ile DD arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kontrol grubu ile hasta grubu arasında disk dejenerasyonu varlığı açısından anlamlı derecede farklılık mevcuttu ($p=0.003$). Çalışmamız diyabeti olan hastalarda hastalık süresinden bağımsız olarak disk dejenerasyonuna yatkınlığın arttığını göstermiştir. Shemesh ve ark. da çalışmalarında DM tanılı ve diyabeti olmayan

hastalar için benzer sonuçlara varmışlardır [21]. DM'nin disk dejenerasyonunun patofizyolojisi üzerindeki kesin etkisinin hala daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Sonuçlarımızın doğruluğunu artırmak için diyabeti olmayan hasta grubuna ayrıca HbA1c bakıldı ve bu şekilde kontrol grubunun DM hastaları olmadıkları doğrulandı.

Yağ dokusunun dağılımı, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskinin bir diğer önemli belirleyicisidir. Kim ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada santral veya abdominal obezitesi olan kişilerde insülin direncinin derecesi ve tip 2 diyabet insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda ise DM süresi ile CAYD arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.473$).

Literatürde epifizyal plak dejenerasyonu ile DM hastalığı ve süresi ile ilgili yeterli veri yoktu. Bizim çalışmamızda DM süresi ile EPD arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.876$). Fakat hasta grubu ile kontrol grubu arasında EPD görülme oranları açısından anlamlı fark vardı ($p=0.017$). Bizim çalışmamızda diyabet süresinden bağımsız olarak, diyabeti olan hastalarda EPD görülme riskinin arttığı bulundu.

Bu çalışmanın birkaç zayıf yönü bulunmakta olup başlıcaları; vaka sayısının azlığı, örneklemde (*her iki grupta*) kadın popülasyonun baskınlığı ve hastalarda dejeneratif disk hastalıkları ile birlikte aynı anda vertebral osteoporotik kırıkların da bulunabilmesidir. Çalışmada DM hastalık süresi ile DD ve EPD arasında anlamlı ilişki bulunmamasının bir nedeni de olgu sayısının azlığı olabilir. Çalışma sonuçlarımızın doğrulanabilmesi için daha geniş hasta grupları ile prospektif karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına, daha uzun takip süreli çalışmalara ve CAYD, disk dejenerasyonunu ve EPD değişikliklerinin altında yatan moleküler nedenler ve ilişkili değişikliklerin araştırılmasına gereksinim olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç

Çalışma sonuçlarımız DM varlığının hastalık süresinden bağımsız olarak disk dejenerasyonu ve epifizyal plak dejenerasyonu oluşumuna katkı sağladığını destekleyici veriler içermektedir. Bu nedenle DM tanılı hastalarda diyabetik durumun düzenli kontrolü ve tedavisinin oluşabilecek bu tür sekonder komplikasyonların önlenmesine önemli katkılar sunabileceği değerlendirilmektedir.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Kong CG, Park JB, Kim MS, Park EY. High glucose accelerates autophagy in adult rat intervertebral disc cells. *Asian Spine J* 2014; 8(5): 543-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6(3): 432-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Chen S, Liao M, Li J, Peng H, Xiong M. The correlation between microvessel pathological changes of the endplate and degeneration of the intervertebral disc in diabetic rats. *Exp Ther Med* 2020; 20(5): 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJ, Welting TJ, van Royen BJ, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(7): 1057-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Garber AM, Azad TD, Dixit A, Farid M, Sung E, Vail D, et al. Medicare savings from conservative management of low back pain. *Am J Manag Care* 2018; 24(10): e332-e337. [[PubMed](#)]
6. Dowdell J, Erwin M, Choma T, Vaccaro A, Iatridis J, Cho SK. Intervertebral Disk Degeneration and Repair. *Neurosurgery* 2017; 80(3S): S46-S54. Erratum in: *Neurosurgery* 2018; 83(5): 1084. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Herger N, Bermudez-Lekerika P, Farshad M, Albers CE, Distler O, Gantenbein B, et al. Should Degenerated Intervertebral Discs of Patients with Modic Type 1 Changes Be Treated with Mesenchymal Stem Cells? *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2721. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Ramanathan R, Firdous A, Dong Q, Wang D, Lee J, Vo N, et al. Investigation into the anti-inflammatory properties of metformin in intervertebral disc cells. *JOR Spine* 2022; 5(2): e1197. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Kadow T, Sowa G, Vo N, Kang JD. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(6): 1903-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(1): 44-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res* 2020; 2020: 7608964. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 568. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Mahmoud M, Kokozidou M, Auffarth A, Schulze-Tanzil G. The Relationship between Diabetes Mellitus Type II and Intervertebral Disc Degeneration in Diabetic Rodent Models: A Systematic and Comprehensive Review. *Cells* 2020; 9(10): 2208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Zhang Z, Lin J, Nisar M, Chen T, Xu T, Zheng G, et al. The Sirt1/P53 Axis in Diabetic Intervertebral Disc Degeneration Pathogenesis and Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 7959573. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Fields AJ, Berg-Johansen B, Metz LN, Miller S, La B, Liebenberg EC, et al. Alterations in intervertebral disc composition, matrix homeostasis and biomechanical behavior in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes. *J Orthop Res* 2015; 33(5): 738-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Mendonça CR, Noll M, de Carvalho Santos ASEA, Rodrigues APDS, Silveira EA. High prevalence of musculoskeletal pain in individuals with severe obesity: sites, intensity, and associated factors. *Korean J Pain* 2020; 33(3): 245-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Kaya SS, Akcaboy EY, Celik S, Goksu H, Baran M, Yildiz G, et al. A comparative and retrospective study on the efficacy of caudal epidural steroid injection plus ganglion impar block versus ganglion impar block in patients with coccydynia. *Ann Med Res* 2022; 29(12): 1413-7.
18. Illien-Jünger S, Lu Y, Qureshi SA, Hecht AC, Cai W, Vlassara H, et al. Chronic ingestion of advanced glycation end products induces degenerative spinal changes and hypertrophy in aging pre-diabetic mice. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116625. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Brinjkji W, Diehn FE, Jarvik JG, Carr CM, Kallmes DF, Murad MH, et al. MRI Findings of Disc Degeneration are More Prevalent in Adults with Low Back Pain than in Asymptomatic Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(12): 2394-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Kakadiya G, Gandbhir V, Soni Y, Gohil K, Shakya A. Diabetes Mellitus-A Risk Factor for the Development of Lumbar Disc Degeneration: A Retrospective Study of an Indian Population. *Global Spine J* 2022; 12(2): 215-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Shemesh S, Sidon E, Kaisler E, Sheinis D, Velkes S, Ohana N, et al. Diabetes mellitus is associated with increased elastin fiber loss in ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis: results of a pilot histological study. *Eur Spine J* 2018; 27(7): 1614-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Kim JA, Hwang SY, Chung HS, Kim NH, Seo JA, Kim SG, et al. Proportion and Characteristics of the Subjects with Low Muscle Mass and Abdominal Obesity among the Newly Diagnosed and Drug-Naïve Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab J* 2019; 43(1): 105-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]