OSTEOPOROZDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Doç.Dr. Özlem KURT ŞİRİN

Biokimya Anabilim Dalı

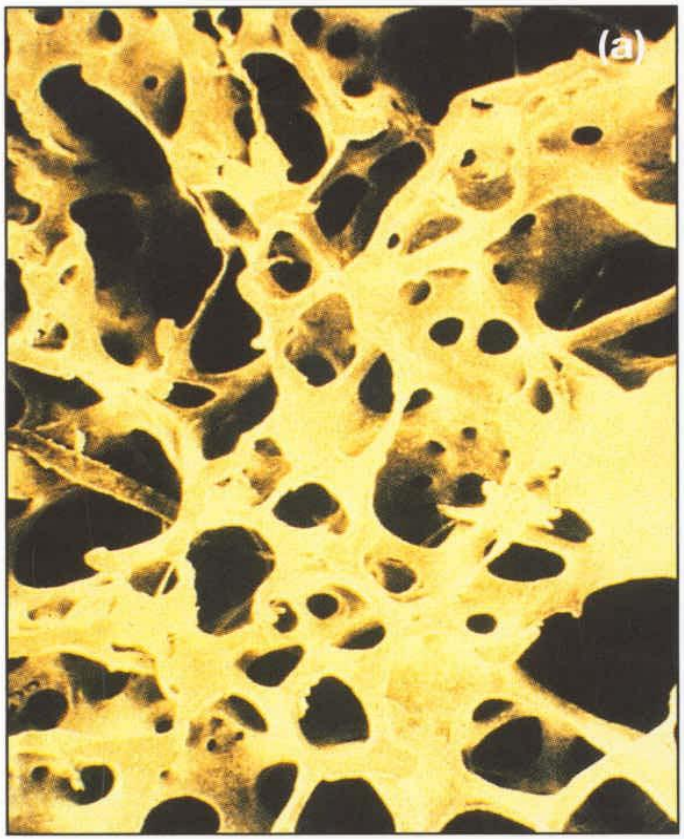


Osteoporoz Nedir?

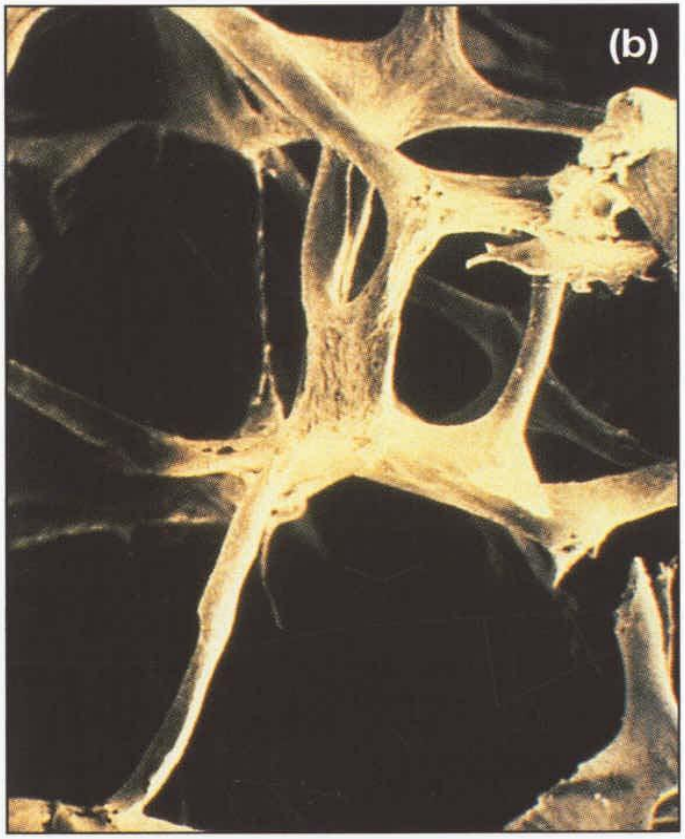
Osteoporoz, kişide artmış kırık riskine yol açan **bozulmuş kemik gücü**yle karakterize olan iskelet bozukluğudur.

Kemik gücü = Kemik kalitesi + Kemik yoğunluğu

Osteoporoz Patogenezi



Normal kemik



Osteoporotik kemik

STOP OSTEOPOROSIS



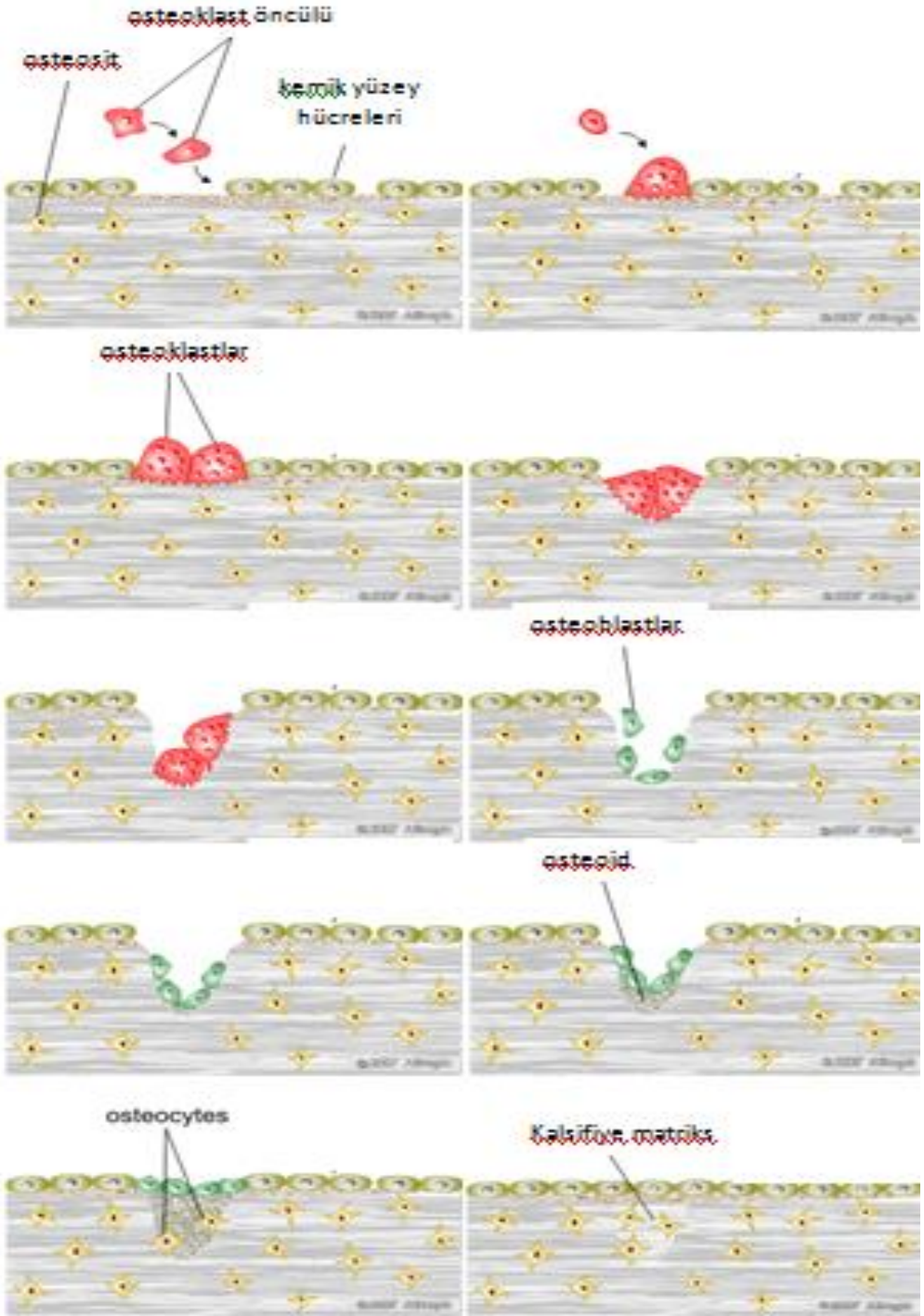


Healthy, strong bones





Osteoporosis, brittle bones

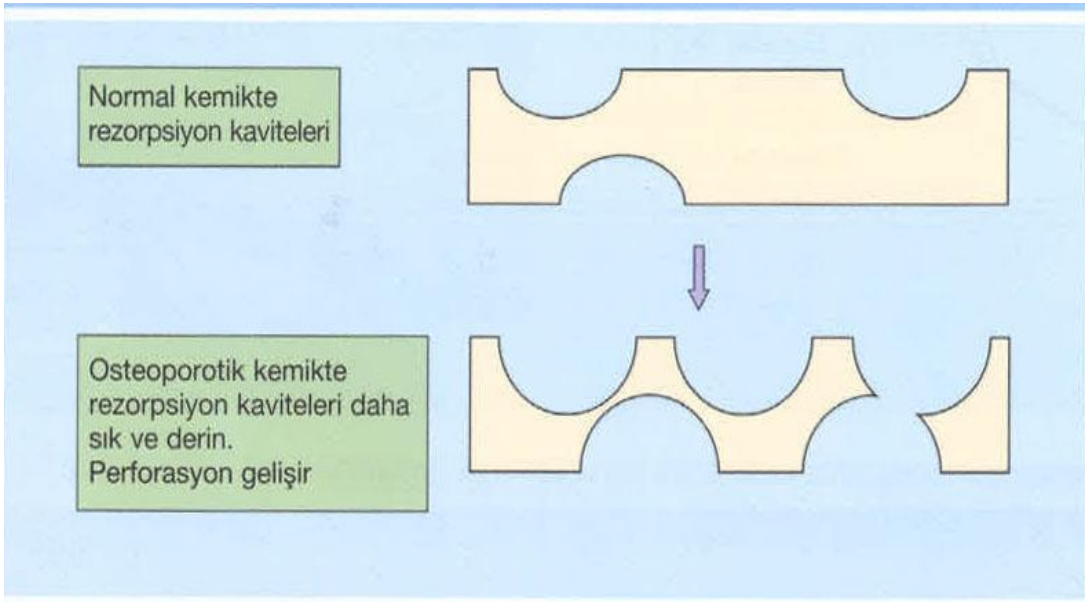

osteoklast öncülü
osteosit
kemik yüzey hücreleri
osteoklastlar
osteoblastlar
osteoid
osteocytes
Kalsifiye matriks

Kemik turnoverı

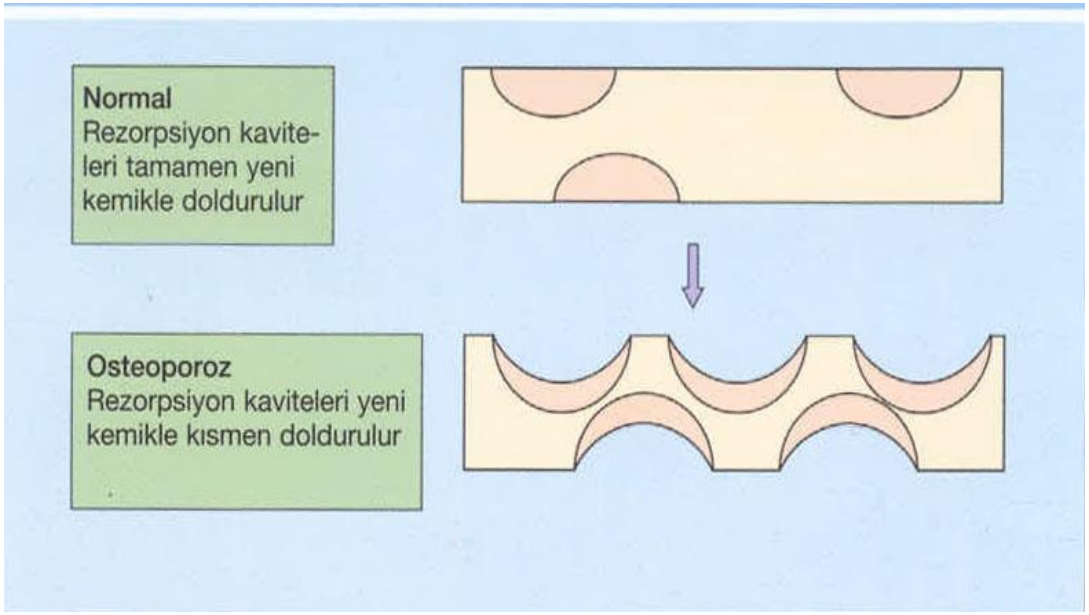
Kemik yapımı = Kemik yıkımı (Denge durumu)

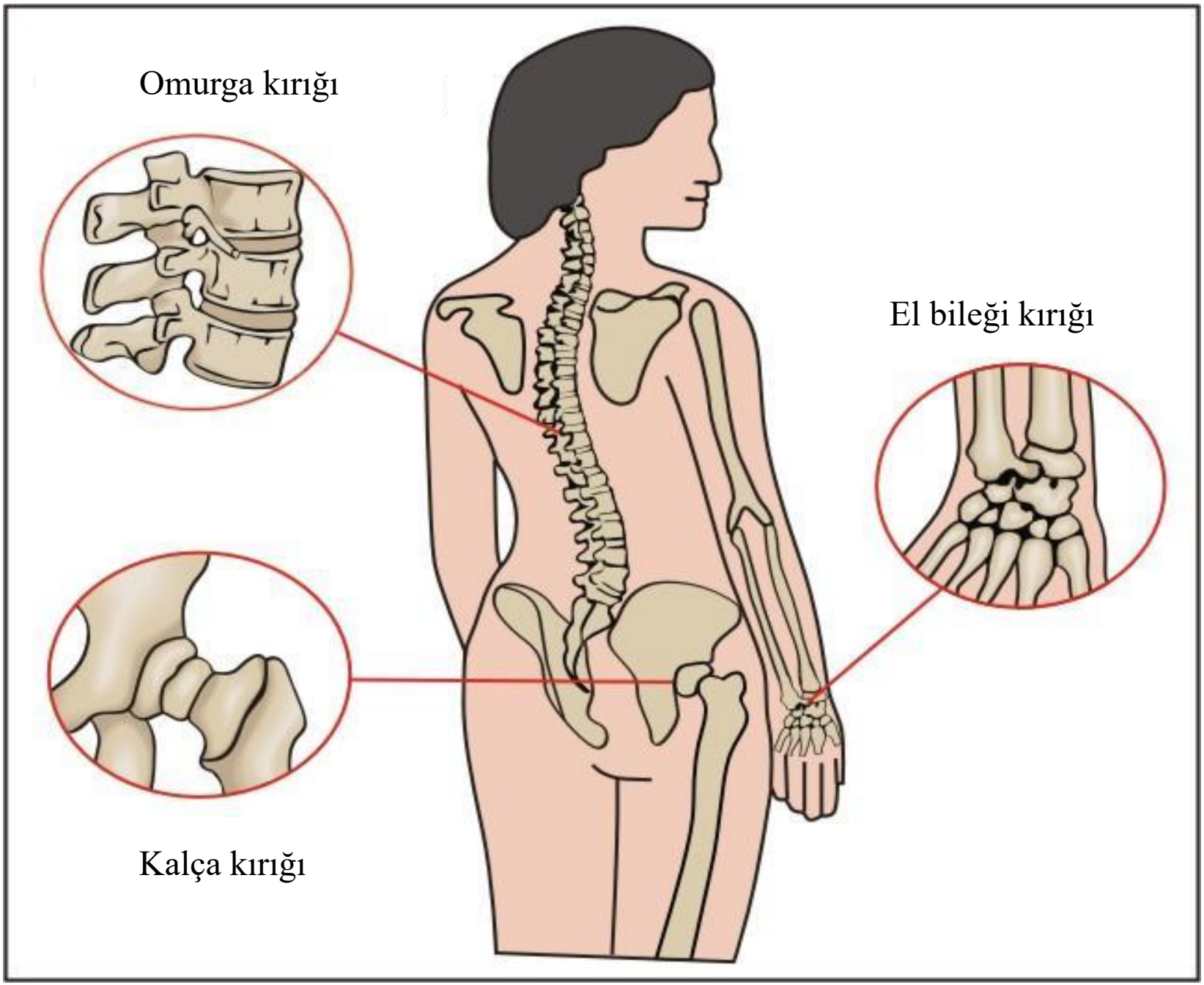
Kemik yapımı ↓ , Kemik yıkımı ↑→ **OSTEOPOROZ!**

Kemikte yeniden yapılanma; rezorpsiyon fazı



Kemikte yeniden yapılanma; formasyon fazı




Omurga kırığı
El bileği kırığı
Kalça kırığı

50 yaşını aşmış,

- Her 2 kadından biri ve
- Her 5 erkekten birinde

osteoporotik kırık meydana gelmektedir!

Osteoporozun Sınıflandırılması

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	Trabeküler Kortikal
Histolojik görünüme göre	Hızlı yapım-yıkım (turnover) döngülü Yavaş yapım-yıkım döngülü

Osteoporozda etiyolojik sınıflama

- Primer osteoporoz
  - Postmenopozal osteoporoz (Tip 1)
  - Senil osteoporoz (Tip 2)
- Sekonder osteoporoz

	TİP 1	TİP 2
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Yaş	50-65	>70
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal+Trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra, el bileği	Kalça
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	N, ↓	↑
Serum Ca^{+2}	N	N
Serum P	N	N
ALP	N	N
İdrar Ca^{+2}	↑	N
Ca^{+2} emilimi	↓	↓

Sekonder osteoporoz

- Endokrin nedenler (Hipogonadizm, Cushing hastalığı, Hipertiroidi)
- Malign nedenler (Lösemi)
- Hepatik ve gastrointestinal nedenler (Malabsorpsiyon sendromları)
- Kollajen sentez bozuklukları (Osteogenezis imperfekta)
- İlaçlar (Kortikosteroidler, antikonvulsanlar)
- Beslenme (Ca↓, protein tüketimi↑)
- İmmobilizasyon
- Sigara, alkol

Osteoporoz Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet (kadın>erkek)
- Irk (özellikle beyaz ırk ve Asya ırkı)
- Düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi
- Yüksek kemik döngüsü
- Ailede kırık öyküsü
- Seks hormonu eksikliği (özellikle östrojen)
- Erken menopoz, overiektomi, amenore
- Hafif travma ile geçirilmiş kırık
- Endokrin bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar (Multiple miyelom)
- Gastrointestinal bozukluklar
- Romatoid artrit
- Fiziksel inaktivite
- İlaçlar (öz.glukokortikoidler, antikonvülsanlar)
- Yetersiz kalsiyum alımı
- D vitamini eksikliği
- Yüksek proteinli diyet
- Sigara
- Alkol

Osteoporoz Tanısı

- Günümüzde, osteoporoz tanısı için **kemik mineral yoğunluğu (KMY, BMD; Bone mineral density**) ölçümünden yararlanılmaktadır.
- Tanının konmasından sonra tedaviye uyum ve cevabın değerlendirilmesi ise bazı **biyokimyasal parametreler** ile yapılmaktadır.
- KMY ile kıyaslandığında biyokimyasal parametreler, kemik yapım-yıkımını daha hızlı yansıtır. Biyokimyasal parametreler ile tedavinin etkinliği 3-4 haftada saptanabilirken, KMY ölçümü ile bu süre 6 ay-1 seneye kadar uzayabilmektedir.

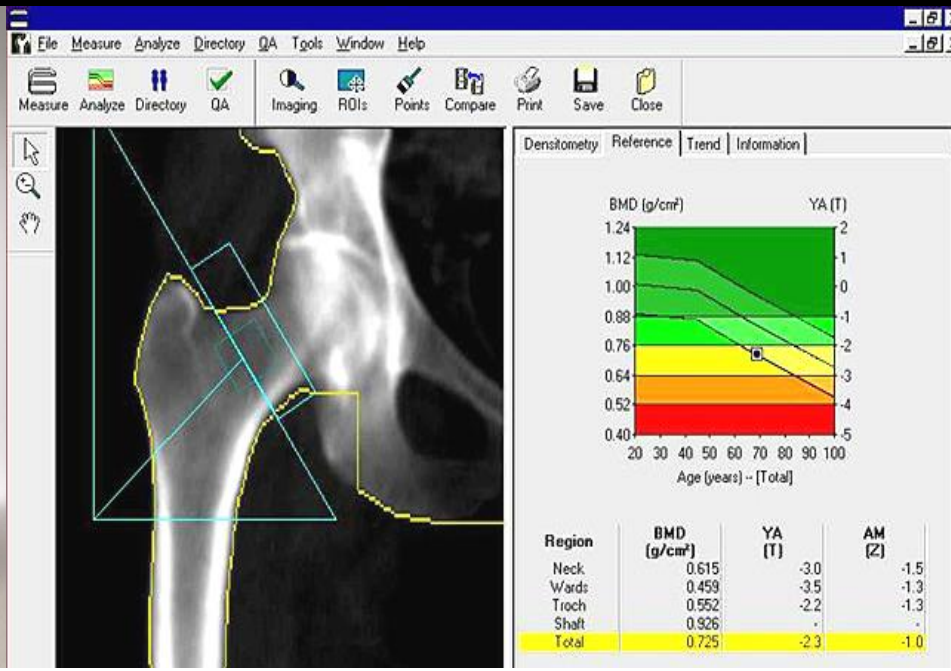
Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

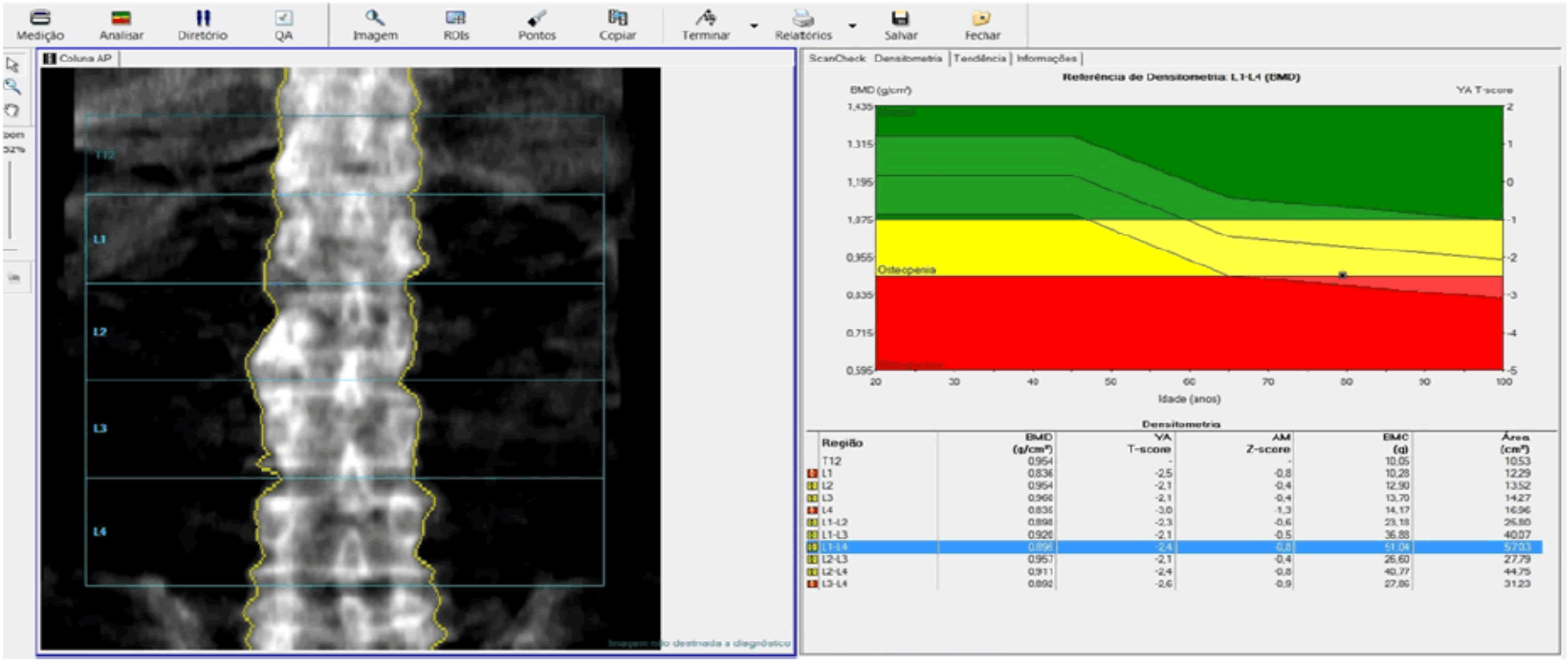
- **Kemik mineral yoğunluğu (KMY),** birim alana düşen doku kütlesini yansıtır. Birimi g/cm^2'dir.
- Osteoporozda en önemli tanı belirtecidir.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

- Tek Enerji Absorbsiyometrisi (SPA, SXA)
- **Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DPA, DEXA)** ★
- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
- Kantitatif Ultrasonografi (QUS)




File Measure Analyze Directory QA Tools Window Help
Measure Analyze Directory QA Imaging ROIs Points Compare Print Save Close
Densitometry Reference Trend Information
BMD (g/cm²) YA (T)
1.24 1.12 1.00 0.88 0.76 0.64 0.52 0.40
2 1 0 -1 -2 -3 -4 -5
20 30 40 50 60 70 80 90 100
Age (years) -- [Total]
Region BMD (g/cm²) YA (T) AM (Z)
Neck 0.615 -3.0 -1.5
Wards 0.459 -3.5 -1.3
Troch 0.552 -2.2 -1.3
Shaft 0.926 - -
Total 0.725 -2.3 -1.0

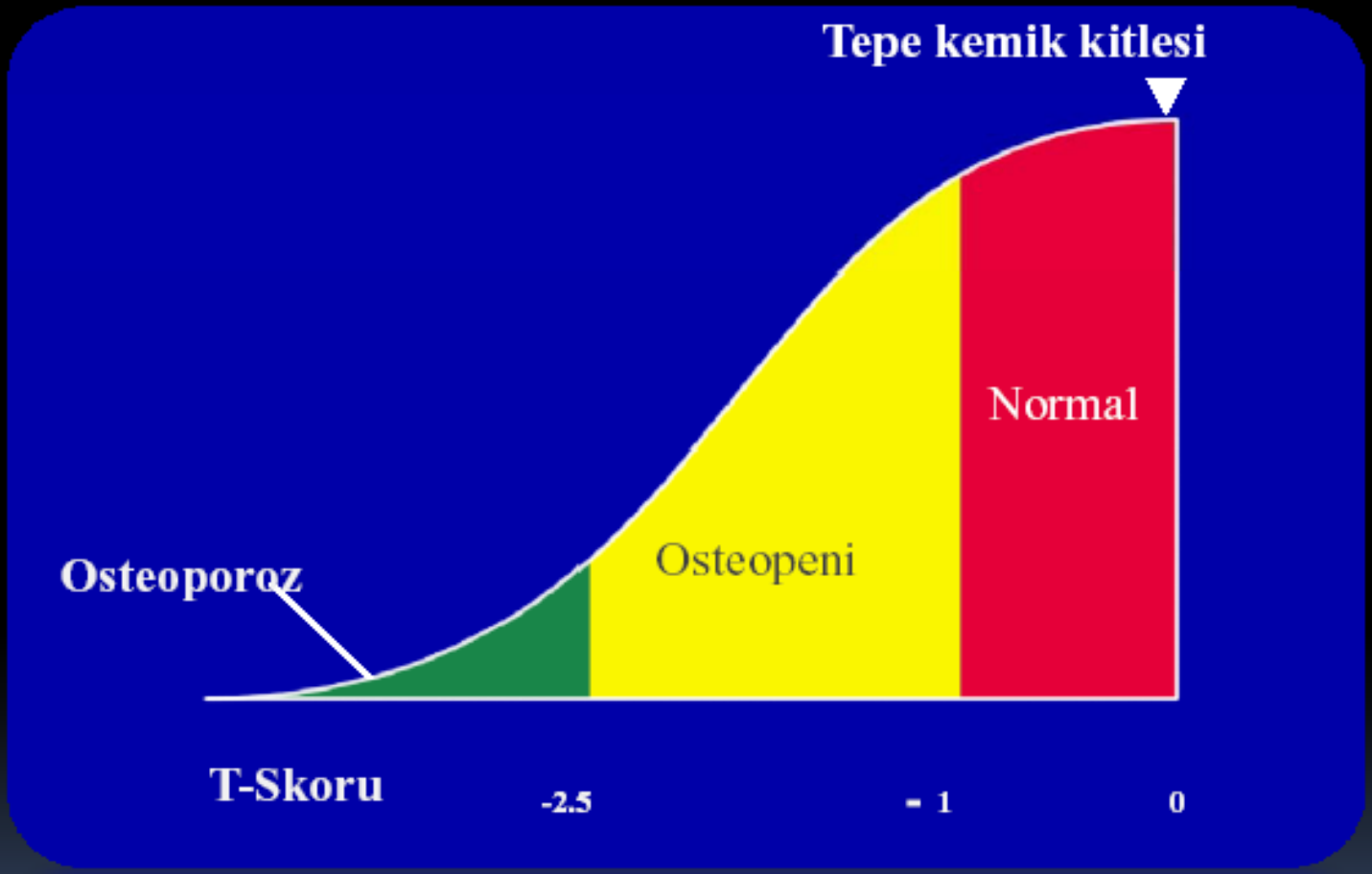

Medição Analisar Diretório QA Imagem ROIs Pontos Copiar Terminar Relatórios Salvar Fechar
Coluna AP
T12
L1
L2
L3
L4
ScanCheck Densitometria Tendência Informações
Referência de Densitometria: L1-L4 (BMD)
BMD (g/cm²) YA T-score
1,435 1,315 1,195 1,075 0,955 0,835 0,715 0,595
2 1 0 -1 -2 -3 -4 -5
Osteopenia
20 30 40 50 60 70 80 90 100
Idade (anos)
Densitometria
Região BMD (g/cm²) YA T-score AM Z-score BMC (g) Área (cm²)
T12 0,954 - - 10,05 10,53
L1 0,836 -2,5 -0,8 10,28 12,29
L2 0,954 -2,1 -0,4 12,90 13,52
L3 0,966 -2,1 -0,4 13,70 14,27
L4 0,836 -3,0 -1,3 14,17 16,96
L1-L2 0,898 -2,3 -0,6 23,18 25,80
L1-L3 0,926 -2,1 -0,5 36,88 40,07
L1-L4 0,896 -2,4 -0,8 51,04 57,03
L2-L3 0,957 -2,1 -0,4 26,60 27,79
L2-L4 0,911 -2,4 -0,8 40,77 44,75
L3-L4 0,892 -2,6 -0,9 27,86 31,23

$$\text{T skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY- Genç erişkin KMY ortalaması}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

$$\text{Z skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY- Yaş grubunun KMY ortalaması}}{\text{Toplumun standart sapması}}$$

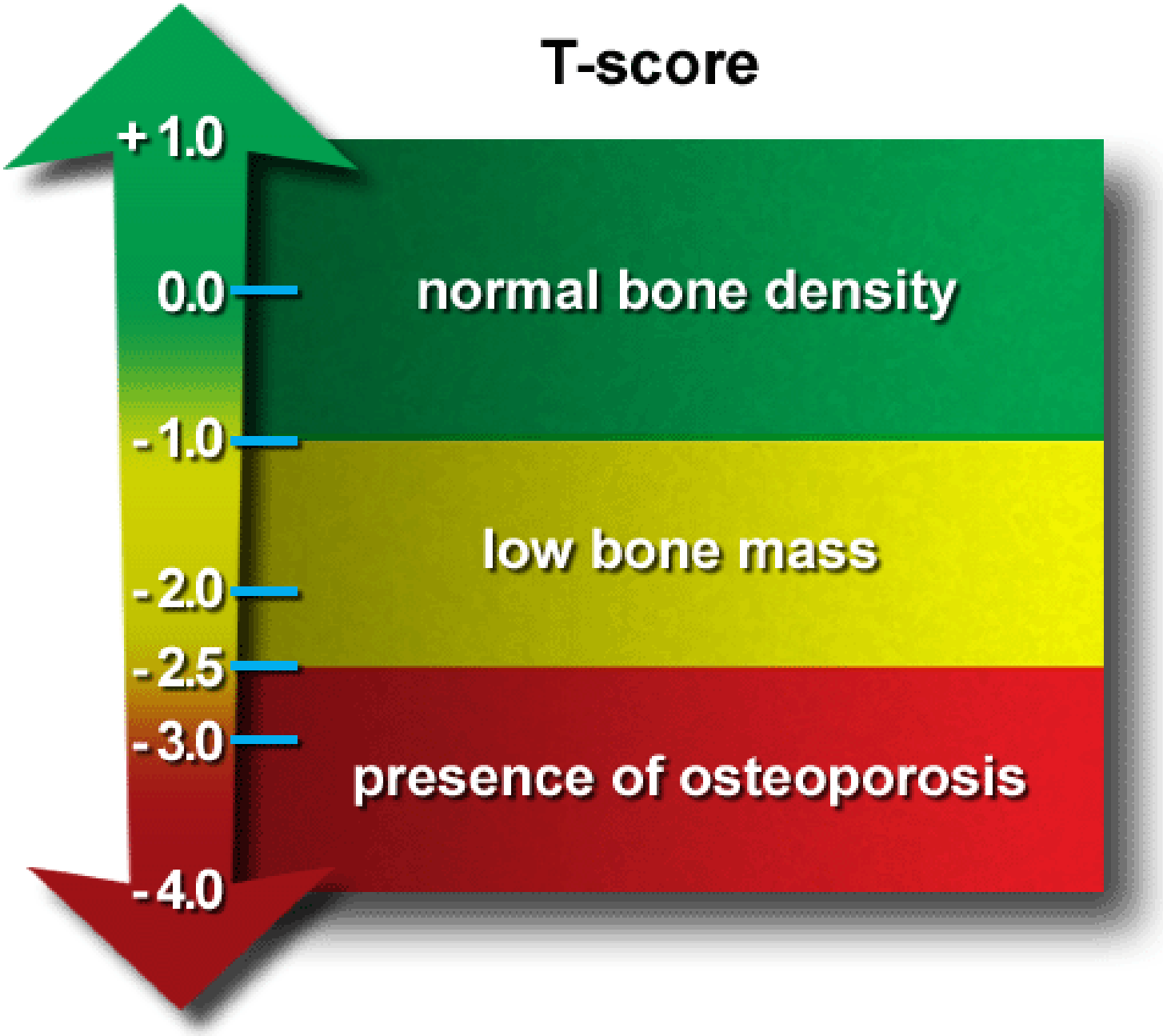
Kategori	T skoru	Kemik Yoğunluğuna Göre Tanım
Normal	> (-1)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD'den fazla sapma göstermeyen KMY değeri
Osteopeni	(-1) - (-2,5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD ile 2,5 SD arasında düşük bulunan KMY değeri
Osteoporoz	< (-2,5)	Genç erişkin ortalama değerine göre 2,5 SD'den daha düşük KMY değeri
İleri (yerleşmiş) osteoporoz	< (-2,5) + op kırık	Genç erişkin ortalama değerine göre 2,5 SD'den daha düşük KMY değeri ve 1 veya daha fazla osteoporotik kırık varlığı

DEXA ölçümlerine göre Dünya Sağlık Örgütü OSTEOPOROZ tanısı

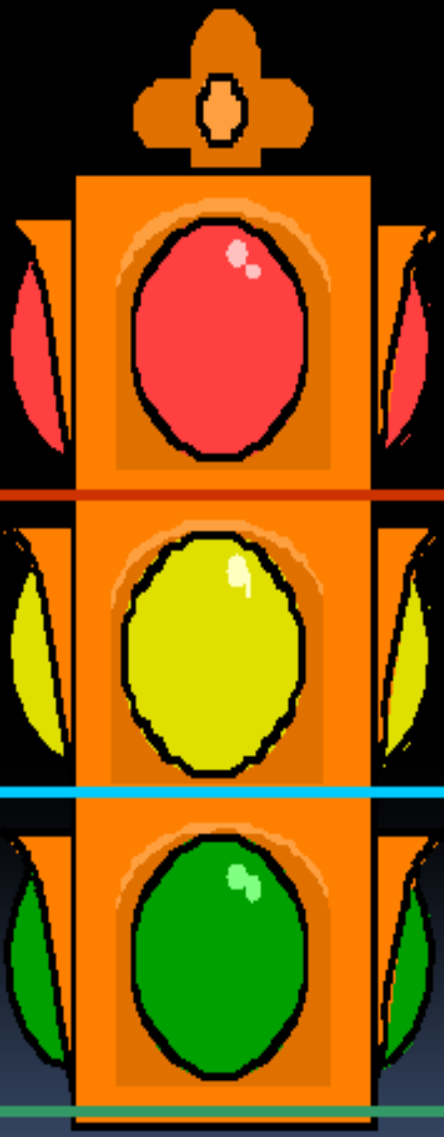


Osteoporoz: Kemik mineral dansitesi genc popülasyonun kemik dansitesinden (T skoru) - 2.5 SD altında olması

WHO, *Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis*, 1998.


T-score
+1.0
0.0
-1.0
-2.0
-2.5
-3.0
-4.0
normal bone density
low bone mass
presence of osteoporosis

Kimler osteoporoz tedavisi almalı?

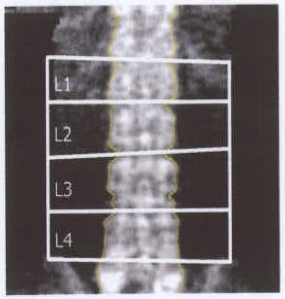


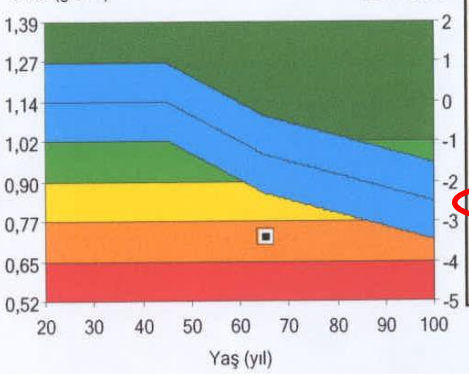
T-Skoru*	Tedavi kararı
< -2.5	Yüksek risk tedavi edilmeli
-1.0 to -2.5	Orta risk Diğer risk faktörleri varsa tedavi et
> -1.0	Düşük risk 1 yıl sonra kontrol et

ÜŞKÜDAR DEVLET HASTANESİ GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ

Barbaros Mah. Veysipaşa Sok. No:14 Üsküdar / İSTANBUL
Tel: (0216) 474 79 00 (hat)

Hasta:	GÜNGÖRMEZ, SAFİYE				
Doğum Tarihi:	01.07.1943 65,3 Yaş				
Boy / Kilo:	148,0 cm 55,0 kg	**Ölçüm Tarihi:**	19.11.2008	11:01:01	(9,30)
Cinsiyet / Etnik:	Kadın Beyaz	**Analiz Edildi:**	19.11.2008	11:07:37	(9,30)



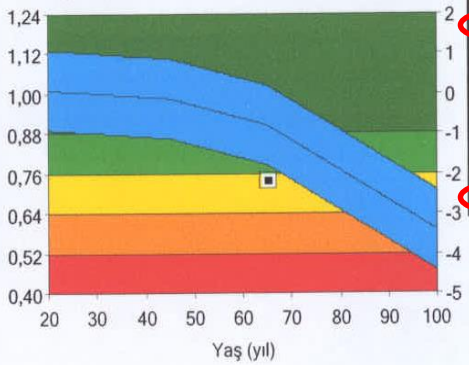


Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
L1	0,691	64	-3,3	75	-1,9
L2	0,714	62	-3,7	72	-2,3
L3	0,745	65	-3,4	76	-2,0
L4	0,741	66	-3,3	76	-2,0
L1-L2	0,703	63	-3,4	74	-2,0
L1-L3	0,719	64	-3,4	75	-2,0
L1-L4	0,725	64	-3,4	75	-2,0
L2-L3	0,730	63	-3,5	74	-2,2
L2-L4	0,734	64	-3,5	74	-2,1
L3-L4	0,743	65	-3,4	76	-2,0

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, AP Spine / Pediatrik Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,010 g/cm² ,AP Spine / Pediatrik L1-L4 için)

İmaj diagnoz için değildir.

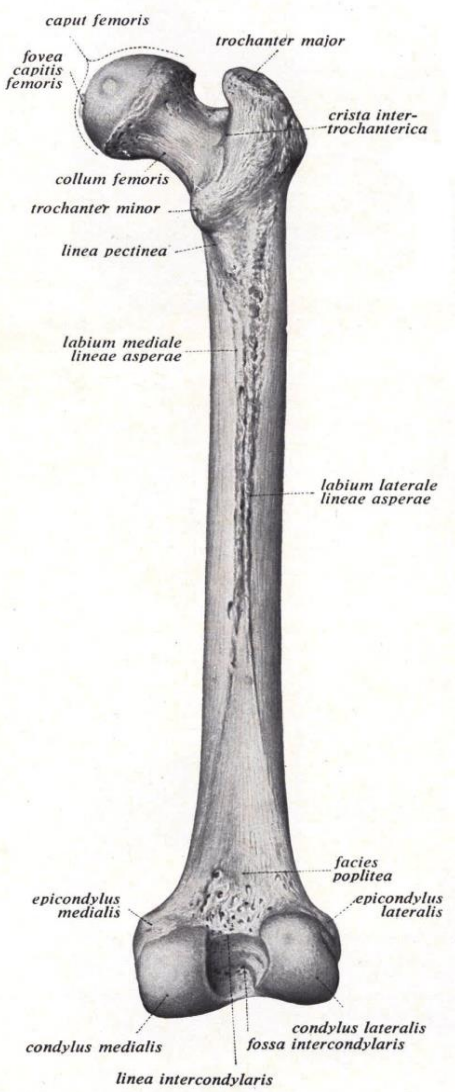


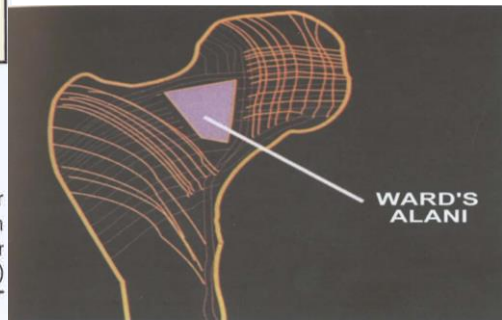


Bölge	BMD (g/cm²)	Genç-Erişkin (%)	Genç-Erişkin T-Skoru	Yaş-Grubu (%)	Yaş-Grubu Z-Skoru
Boyun	0,659	68	-2,6	81	-1,3
Üst Boyun	0,539	66	-2,4	83	-0,9
Alt Boyun	0,776	-	-	-	-
Wards	0,511	56	-3,1	79	-1,1
Trokanter	0,651	82	-1,2	89	-0,6
Şaft	0,840	-	-	-	-
Toplam	0,737	74	-2,2	82	-1,4

Yaşa, Etniğe ayarlanmıştır
TÜRKİYE, Femur Referans Popülasyon
Tekrarlanan ölçümlerin 68% istatistiksel olarak 1 SD içinde bulunmaktadır (± 0,012 g/cm² ,Sol Femur Toplam için)

İmaj diagnoz için değildir.





Osteoporozda ölçülen biyokimyasal parametreler

- Kemik yıkımı osteoklastlar tarafından, kemik yapımı ise osteoblastlar tarafından yapılır.

- Kemik yıkımında, osteoklastlar kemik tip I kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan peptid dizileri serum ve idrarda ölçülerek kemik yıkım hızı tespit edilmeye çalışılmaktadır.
- Yeni kemik yapımı sırasında ise, kollajen sentezi artmakta ve osteoblastik aktivite ile oluşan kemik matriks proteinleri açığa çıkmaktadır.

- Kemiğin yeniden yapılanma sürecinde serbestleşen bu son ürünler, **kemik yapım ve yıkım göstergeleri** olmak üzere iki gruba ayrılır.

- Biyokimyasal kemik belirteçleri, uygulanan tedaviye cevabı kısa zamanda göstermeleri ve hastalığın prognoz takibi bakımından önemlidir.

Kemik Yapımı Göstergeleri

TEST	Kısaltma	Kaynak
Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz	BSAP	Osteoblast
Osteokalsin	OC	Osteoblast
Tip 1 kollajen N-terminal propeptidi	PINP	Kollajen
Tip 1 kollajen C-terminal propeptidi	PICP	Kollajen

Kemik Yapımı Göstergeleri

- Kemik yapımı göstergelerinin serum düzeyleri, osteoblastik aktiviteyi gösterir ve böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlarlar.

- Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden yapım göstergeleri ancak 12-16 hafta sonra artış gösterir.

Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz

- **Alkalen Fosfataz (ALP),** osteoid formasyonu ve mineralizasyonunda önemli bir enzimdir.

- **ALP**; kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynaklanır. Bundan dolayı total ALP enzimi –diğer dokulardaki izoenzimlerinin varlığı nedeniyle- osteoporoz teşhis ve tedavisinde duyarlı ve spesifik bir test değildir.

- Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve postmenopozal kadınlarda osteoblastik aktiviteyi gösteren duyarlı bir testtir.

Osteokalsin

- **Osteokalsin (OC),** osteoblastlar tarafından sentezlenen, küçük, hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan kollajen kaynaklı olmayan bir proteindir. Proteinin kalsiyum bağlama özelliğini sağlayan üç tane gamma-karboksiglutamik asid (Gla) kalıntısı mevcuttur.

- Osteokalsin sentezi 1,25-$(OH)_2$ Vitamin D_3 ile uyarılır.

- OC' nin kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir.

- Serum osteokalsini spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir, serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir. Ancak peptid hızlı bir şekilde yıkılır ve sağlam peptid yapıları ile OC fragmanları dolaşımda birlikte bulunur. Bu durum, OC'nin klinik kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır.

Prokollajen Tip I Propeptidler

- Prokollajen, kollajenin öncül formudur. Prokollajen, osteoblasttan salınırken amino terminal ve karboksi terminal uçları ekstrasellüler endopeptidazlar aracılığı ile uzaklaştırılır. Tip I kollajenin amino ve karboksi terminal uçlarından koparılan bu propeptidler sırasıyla **prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP)** ve **prokollajen tip I C-terminal propeptidi (PICP)** olarak isimlendirilir.

- Serum PICP ve PINP düzeyleri, yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtır.

- PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin değişimidir.

- PINP, osteporozda kemik yapımınının belirlenmesinde daha duyarlı bir göstergedir. Oda sıcaklığında kararlı olması, ve gün içi değişiklerinin az olması ve gıda etkileşiminin olmaması nedeniyle pratik avantajlara sahiptir.

Kemik Yıkımı Göstergeleri

TEST	KISALTMA	KAYNAK
Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağları	NTx	Kollajen
Tip I kollajen C-telopeptid çapraz bağları	CTx	Kollajen
Tartarata dirençli asid fosfataz	TRAP	Osteoklast
Hidroksiprolin ve Hidroksilizin	Hyp, Hyl	Kollajen
Serbest ve total Piridinolin	PYD	Kollajen
Serbest ve total Deoksipiridinolin	DPD	Kollajen

Kemik Yıkımı Göstergeleri

- Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olan olgularda, tedavi başlangıcından sonra yıkım göstergeleri ile izlem, tedavinin takibi açısından değerlidir.

- Kemik yıkımını belirleyen testlerin düzeylerinde tedaviden 3-4 hafta sonra % 40-50 oranında düşüş gözlenmekte, KMY ölçümleri ise tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir.

Hidroksiprolin (Hyp)

- Hidroksiprolin (Hyp), vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasid olup, olgun kollajen molekülündeki aminoasid içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır.

- Kollajendeki Prolin post-translasyonel hidroksilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Serbest hidroksiprolinin yaklaşık % 90 kadarı kemik kaynaklıdır. Kemik yıkımı sırasında Hyp'nin sadece %10'u idrara geçer. Böylelikle idrar hidroksiprolini toplam kollajen yıkımının sadece %10'unu yansıtır.

- İdrar Hyp'i kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan göstergelerden biridir, ancak idrar Hyp'i yeni oluşan kollajenden, kemik dışındaki dokulardan veya diyetten de etkilenir. Günümüzde, kollajen döngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Hidroksilizin (Hyl)

- Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla tamamı atılır. Hidroksilizin, diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını hidroksiproline göre daha doğru olarak göstermektedir.

- Hidroksilizin glikozidleri, kemik kollajeninin iç kısımlarını oluşturur ve iki formda bulunur: deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin (Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl). Gal-Hyl, Glc-Gal-Hyl'in yaklaşık iki katıdır ve kemik kollajen yıkım göstergesidir.

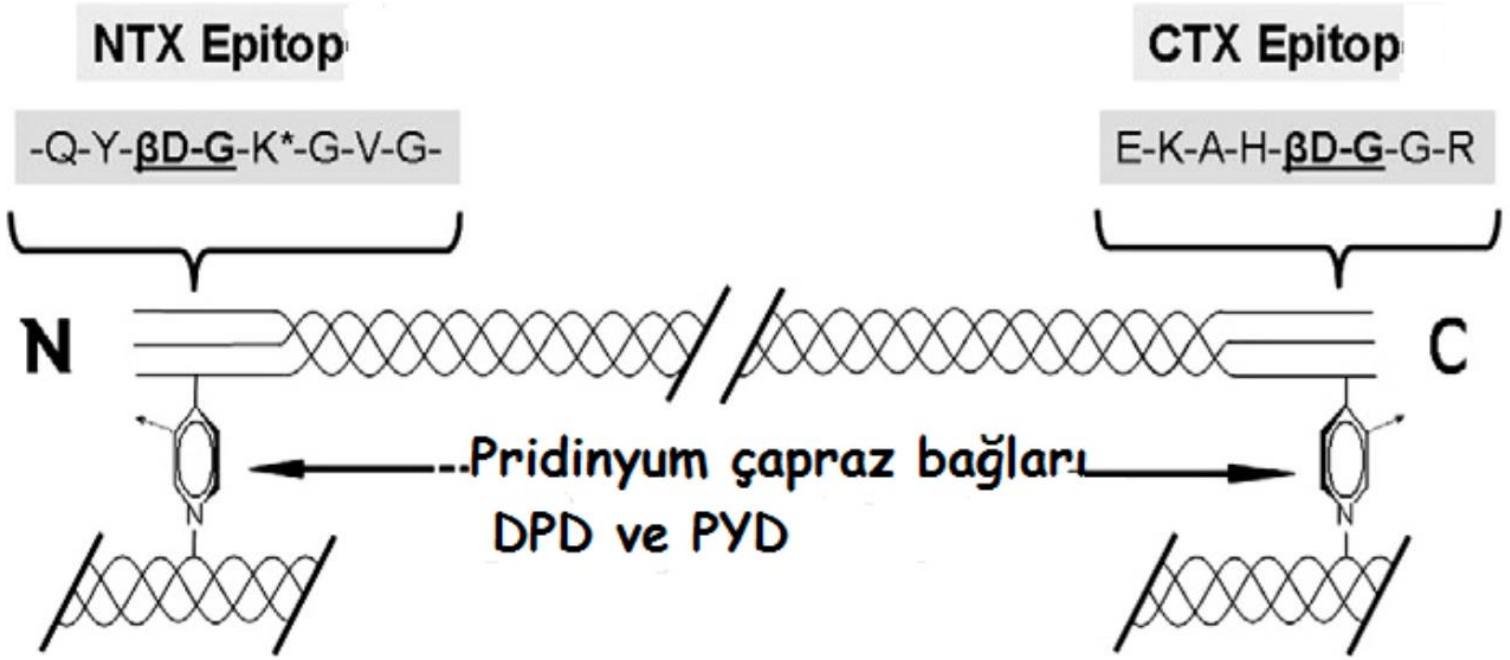
- Bu komponentler, kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve HPLC yöntemi ile idrarda ölçülebilir. Bu iki glikozidin oranı dokuya spesifiktir ancak HPLC yönteminin pahalı olması ve uygun immunassay yönteminin bulunmaması, bunların kemik yıkımında gösterge olarak kullanılmasını sınırlamıştır.

Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD)

- PYD ve DPD, lizin ve hidroksilizinin post-translasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünlerdir.

- Temel görevleri ekstrasellüler matriks dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. Piridinolin ve deoksipiridinolin, fibriler kollajenin ekstrasellüler maturasyonu sırasında sentezlenmekte ve olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadırlar.

- Piridinolinler hidroksilizin kalıntıları arasındaki çapraz bağlardan, deoksipiridinolinler lizin kalıntıları arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Kemik bu çapraz bağların temel kaynağıdır. Fakat %10'undan azı aorta, diş, tendon ve diğer bağ dokularından da açığa çıkmaktadır.



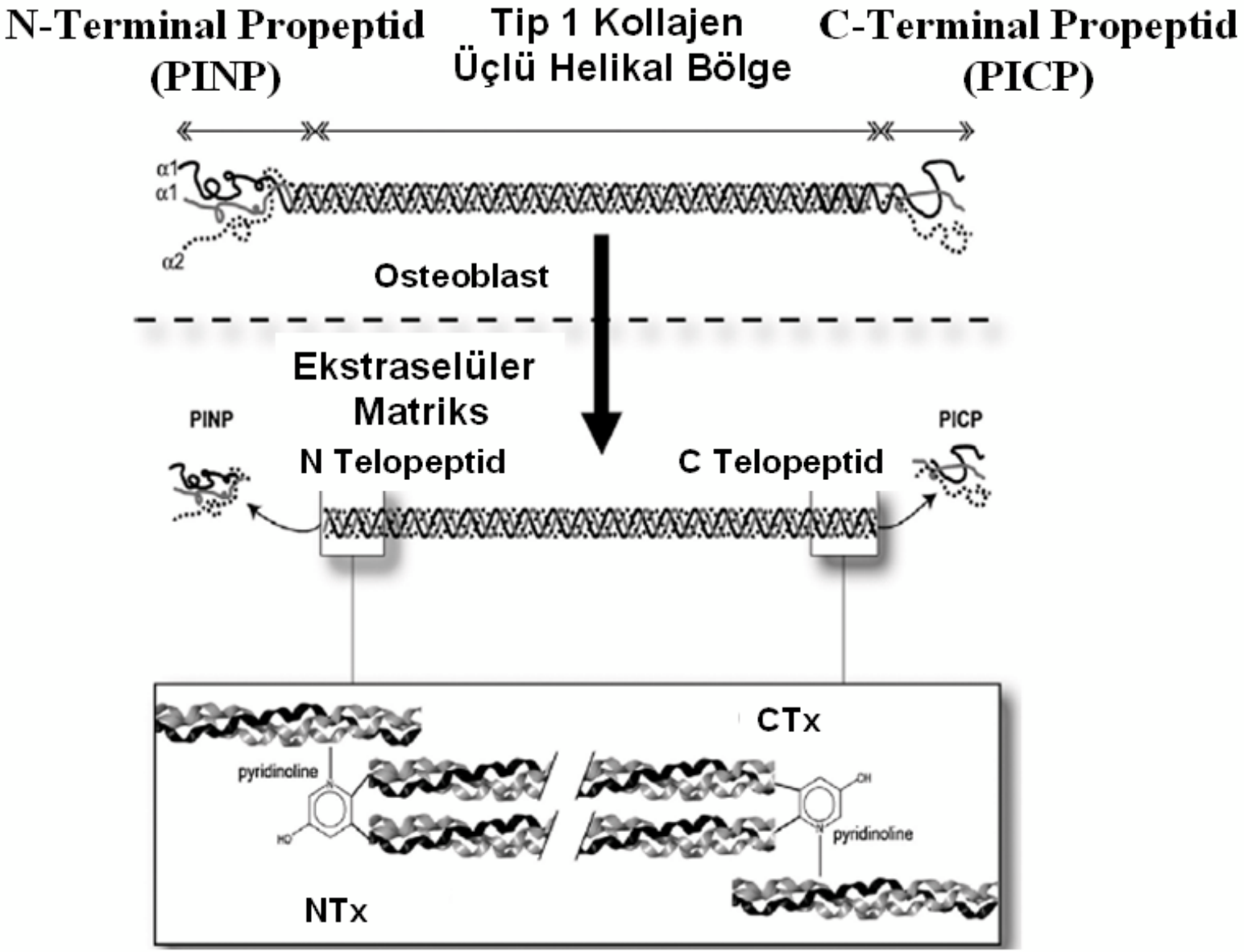
- İdrar ile atılımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diyet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir.

- PYD kıkırdak, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken, DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. DPD kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir.

Tip I kollajen N-telopeptid (NTx) ve Tip I kollajen C-telopeptid (CTx)

- Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip I kollajeninin stabilize eder ve sağlamlaştırır. Çapraz bağlar tip I kollajenin aminoterminal veya karboksiterminal ucu ile diğer moleküldeki pridinolini birbirine bağlar.

- Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı amino- ve karboksi-terminal fragmanlar (telopeptidler) dolaşıma salınır ve idrarla atılır.


N-Terminal Propeptid
(PINP)
Tip 1 Kollajen
Üçlü Helikal Bölge
C-Terminal Propeptid
(PICP)
α1
α1
α2
Osteoblast
Ekstraselüler
Matriks
PINP
N Telopeptid
C Telopeptid
PICP
CTx
pyridinoline
pyridinoline
NTx

- Kemikte N-telopeptid bölgesindeki piridinyum çapraz bağları α-1 ve α -2 tip 1 kollajen polipeptidini birbirine bağlar. Diğer dokularda ise piridinyum çapraz bağları a-1 ve a-1 tip 1 kollajen polipeptidini birbirine bağlar (C-telopeptid). Bu nedenle N-telopeptidin kemiğe özgüllüğü daha fazladır ve kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik bir gösterge olarak kullanılabilir.

- NTx'in artmış konsantrasyonları, aşırı kemik yıkımını gösterir.

- NTx osteoporoz için tanısal bir test değildir. Tedavi öncesi bazal değeri alınır ve sonra tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılır.

Tartarat Dirençli Asid Fosfataz (TRACP)

- TRACP aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir.

- Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. TRACP- 5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRACP- 5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür.

- Günümüzde TRACP-5b ölçümünün osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir.

Kemik Sialoproteini (BSP)

- Kemik ekstrasellüler matriksinin kollajen olmayan, anyonik bir fosfoproteinidir, matriksin % 5-10' unu oluşturur.

- Biyomineralizasyon ve osteoblast gelişiminin destekçisidir. Hücre-matriks adezyounda ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar.

- Günümüzde osteoporozla ilişkisi tam olarak belirlenememiştir.

Osteoprotegerin (OPG)

- Osteoklastogenezisi inhibe edici faktördür. 380 aa.'den oluşan çözünür glikoprotein olarak salgılanır. Sitokinlerin yeni bir üyesidir.

- Osteoklast olgunlaşmasını ve kemik yıkımını inhibe eder.

- Serum OPG düzeylerindeki değişimlerin yüzdesinin, idrar DPD düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyonu olduğunu gösterilmiştir. Ancak kadınlarda serum OPG'si hakkında ayrıntılı bilgi henüz mevcut değildir.

Kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri ve ölçüm yöntemleri

GÖSTERGE	YÖNTEM	ÖZGÜLLÜK	KULLANIM YAYGINLIĞI
Total ALP	Kolorimetrik	(-)	(++++)
Kemik ALP	ELISA	(+++)	(++)
PICP/ PINP	RIA	(+++)	(++)
Osteokalsin	RIA, ELISA	(+++)	(+++)
Hyp	Kolorimetrik	(+)	(++)
Total Piridinolin	HPLC	(++)	(+)
Serbest DPD	ELISA	(+++)	(+++)
NTx	ELISA	(+++)	(+++)
CTx	ELISA	(++)	(++)

SONUÇ

Sonuç olarak,
kemik metabolizmasının belirteçleri hastaların tedavisinde KMY ölçümü ile birlikte kullanıldıklarında büyük önem kazanırlar. Bu belirteçlerden osteoporozu teşhis etmekten çok, verilen ilaç tedavisinin yararlılığı ve uygunluğunun izlenmesinde yararlanılmaktadır.





Kemik biriktirmek = Bankada para biriktirmek





Kalsiyumca zengin beslenin.
Sigara içmeyin. Alkol kullanmayın.
Güneşli günlerde yürüyüş yapın…
Düzenli egzersiz yapın.