

T1690



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU VE KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ**

Dr. Gülay KARAGÜZEL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Sema AKÇURİN

"Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:
2004 04.0103.002)"

"Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkıları nedeniyle, tez danışmanım Sayın Prof.Dr Sema Akçurın ve bilim dalı başkanım Sayın Prof.Dr.İffet Bircan'a, laboratuvar ortamının hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Prof.Dr.Meral Gültekin'e, biokimyasal çalışmaları yapan Sayın Uzm.Dr.Sebahat Özdem'e, istatistiksel planlamayı yönlendiren Sayın Yard.Doç.Dr.K. Hakan Gülkesen'e ve DEXA çekimlerinde yardımcı olan Sayın Doç.Dr Adil Boz'a, hemşireler Naciye Gülaçar ve Hatice Çiftçi'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-18
3. BİREYLER VE YÖNTEM	19-21
3.1 Bireyler	
3.2 Laboratuvar İşlemleri	
4. BULGULAR	22-36
5. TARTIŞMA	37-46
ÖZET	47-48
KAYNAKLAR	49-58

KISALTMALAR

ALP	Total alkalen fosfataz
B-ALP	Kemik alkalen fosfataz
BMC	Kemik mineral içeriği
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
BMI	Vücut kitle indeksi
BMP	Bone morfometrik protein
Ca	Kalsiyum
Cr	Kreatinin
DEXA	Dual Enerji X-ray absorbsiyometri
DPA	Dual Photon Absorbsiyometri
FB-BMD	Femur boynu BMD
GH	Büyüme hormonu
HbA1c	Glikozile hemoglobin
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IL	İnterlökin
iPTH	İntakt Paratiroid hormon
Mg	Magnezyum
Ntx	Tip 1 kollajen N terminal çapraz bağlı telopeptid
25OHD ₃	25 hidroksi vitamin D ₃
1,25(OH) ₂ D ₃	Kalsitriol
L2-4 BMD	Lomber Vertebral 2-4 BMD
P	Fosfor
PDGF	Platelet derive büyüme faktörü
PGE	Prostaglandin E
PICP	Prokollajen tip 1 C-terminal propeptid
PINP	Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid
SPA	Single-Photon Absorbsiyometri
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Multifaktöryel olduğu bilinen diyabetik osteopeninin olası patogenetik mekanizmaları	12
Şekil 4.1: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal kız ve erkek olguların L2-4 ve femur boynu BMD (FB-BMD) karşılaştırmaları	31
Şekil 4.2: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal kız ve erkek olguların L2-4 ve femur boynu BMD (FB-BMD) karşılaştırmaları.	31
Şekil 4.3: Tüm olguların kız ve erkek cinsiyete göre L2-4 BMD değerlerinin dağılımı.	32
Şekil 4.4: Tüm olguların kız ve erkek cinsiyete göre femur boynu BMD (FB-BMD) değerlerinin dağılımı.	33
Şekil 4.5: Hasta ve kontrol olguların serum tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi (PINP) değerlerinin dağılımı.	34
Şekil 4.6: Hasta ve kontrol olguların osteokalsin değerlerinin dağılımı.	35

ÇİZELGELER

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 4.1: Tip 1 diyabetli ve kontrol olguların cinsiyet ve pubertal durumlarına göre dağılımı.	22
Çizelge 4.2: Tip 1 diyabetli kız ve erkek olguların HbA1c (son bir yıl ortalaması) düzeyleri ve diyabet sürelerine göre dağılımı.	23
Çizelge 4.3: Tip 1 diyabetli kız ve erkek olguların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), HbA1c, diyabet etki indeksi ve DEXA verileri (ort ± SD)	23
Çizelge 4.4: Tip 1 diyabetli ve kontrol olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).	24
Çizelge 4.5: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki kız olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).	25
Çizelge 4.6: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki erkek olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).	26
Çizelge 4.7: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal kız olguların klinik, biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).	27
Çizelge 4.8: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal erkek olguların klinik, biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).	28
Çizelge 4.9: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal kız olguların klinik ve biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD)	29
Çizelge 4.10: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal erkek olguların klinik ve biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD)	30
Çizelge 4.11: Metabolik kontrol durumu iyi, orta ve kötü olan tip 1 diyabetli olguların klinik, laboratuvar özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD)	36

1. GİRİŞ

Tip 1 diyabet çocukluk yaş grubunda en sık görülen endokrin sistem hastalığıdır. Diyabetli hastalarda kemik ve mineral metabolizmasına ilişkin çelişkili bilgiler mevcuttur. Hem tip 1, hem de tip 2 diyabetik hastalarda azalmış kemik mineral içeriği tanımlanmış olmakla birlikte, özellikle tip 1 diyabette bunun varlığı ve önemi halen tartışmalıdır. Raporlanan sonuçlardaki bu farklılık, diyabetik olgularda generalize osteopeninin insidans ve prevalansını, tip 1 diyabet başlangıç yaşının, hastalık süresinin, glisemik kontrolün ve insulin rejiminin kemik sağlığı üzerine göreceli etkisini araştıran ve diyabetik osteopeni patofizyolojisine açıklık getirecek çalışmaları hala güncel kılmaktadır. İrk, cinsiyet, obezite varlığı, diyabetin tipi, kullanılan yöntem gibi faktörlerden kaynaklanan değişkenliği yenmek için çok sayıda hastayı içeren ve uygun kontrollerle karşılaştıran geniş ulusal çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Kemik yoğunluğu, kemiğin patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu kırık riskini belirleyen temel ölçütlerden birisi olarak kabul edilmektedir. Kemik yoğunluğundaki değişimler kemik yapım ya da yıkım hızındaki bozulmalar sonucunda ortaya çıkabilir. Kemik döngüsünü yansıtan biyokimyasal belirteçler, kemiğin metabolik aktivitesindeki değişimlerin dolaylı olarak belirlenebilmesine olanak tanır.

Bu çalışmada amacımız, tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile birlikte kemik döngüsünü yansıtan biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini ölçerek tip 1 diyabetli olgularda BMD değişikliklerini saptamak, benzer yaştaki sağlıklı olgularla kıyaslamak, BMD bulgularının kemik döngü belirteçleriyle ilişkisini araştırmak, kemik yapım ve kemik yıkım belirteç düzeylerini sağlıklı kontrollerle kıyaslamak, böylece diyabette kemiğin metabolik aktivitesinde var olabilecek bozuklukları ve bunların hastalık süresi ve metabolik kontrol durumu ile ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Kemik dokusunun %30'unu organik, %70'ini inorganik kısım oluşturur. Organik kısmın %98'i matrikstir ve matriksin %90'ı tip 1 kollajenden oluşur. Geri kalan %2'si ise kemik-osteoblast, osteoklast, osteositlerden ibarettir. İnorganik kısmın önemli bölümü kalsiyum hidroksi apatit kristallerinden oluşur (1).

Makroskopik olarak, kemiklerin dış kısmı kortikal kemik (%80), iç kısmı da trabeküler (spongioz) kemik (%20) olarak adlandırılır. Kortikal ve trabeküler kemik aynı tip hücre ve matriks elemanlarını içerir. Ancak kortikal kemiğin %80-90'ı kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran %15-25'tir. Kortikal tabaka kemiğe sertlik vererek mekanik ve koruyucu işlev görür, süngerimsi görünümde olan trabeküler tabaka güç ve elastikiyeti sağlar ve metabolik işlevi üstlenir. Kortikal kemiğin yıllık döngü (turnover) hızı %2-3 oranında iken, trabeküler kemiğinki 6-8 kat daha fazladır. Trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir (2,3).

Mikroskopik olarak kemik "woven" ve lameller tip yapı içerir. "Woven" kemik kollajen liflerinin birbirinden ayrık, düzensiz bir şekilde dizilimi ile oluşan embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur, zaman içinde yeniden yapılanma süreci sonunda yerini erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Lameller kemik yapısı erişkin döneme özgüdür ve hem kortikal, hem de trabeküler kemiği içerir (2,4).

Epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kıkırdağı (büyüme plağı) denilen kıkırdak katmanı vardır. Büyüme plağındaki hücrelerin bölünmesi ve kıkırdak matriksin giderek artması kemiklerin boyuna büyümesini sağlar. Büyüme döneminin sonunda, bu bölgedeki kemik tümüyle kalsifiye olmuş ve yeniden yapılanmasını tamamlamıştır (3).

2.2. Kemik Matriksi ve Mineralizasyon

Matriks, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur ve bunun %90'ı kollajendir, geri kalanı ise kollajen dışı çeşitli proteinlerden oluşur.

Kollajenin halata benzer üç boyutlu kompleks yapısı, kemiğin gerilmeye karşı dayanma gücünü oluşturur. Diğer bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi fizyolojik olarak hidroksiapatit denen karbonat içeren bazik fosfat kristalleri ile mineralize olur. Bir diğer önemli özelliği ise kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenmesidir (1,2).

Kollajen matriksin büyük kısmını tip 1 kollajen oluşturur. Kollajen osteoblastlar tarafından sentezlenir, iki "alfa 1" ve bir "alfa 2" polipeptid zincirinden oluşan trimetrik bir proteindir. Her iki ucundan büyük uzanım (ekstansiyon) peptidleri olan prekürsör bir protein (prokollajen) olarak sentezlenir. Kollajen liflerinin (fibril) oluşumu için ise prokollajenin ekstrasellüler ortamda değişime uğraması gereklidir. Hücre içinde prokollajen sentezlenirken önce prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonu sonucunda hidroksiprolin ve hidroksilizin oluşur. Propeptid zincirlerinin bir araya gelerek fibril oluşturmasından sonra yapı, disülfid bağlarının oluşumu ile daha da kararlı duruma gelir. Disülfid bağları N- terminalinde zincirler arasında, C-terminalinde ise hem zincirler arasında, hem de zincirin kendi içinde oluşur. C-terminalinde zincirler arasında oluşan bağlar, üçlü heliks yapısının oluşumunu kolaylaştıran bir işlemdir. Prokollajen molekülü hücre dışına salgılandıktan sonra N- ve C-terminal propeptidleri peptidazlar aracılığı ile molekülden ayrışır. Ayrışan C-propeptid, sentezlenen kollajene eş miktardadır ve kemik matriksine dahil olmaz. N-terminal propeptidin bir kısmı ise kemik matriksince tutulur. Kalan bir kısmı da kararlı bir yapıda olmadığı için değişik zincirlere ayrılır.

Kollajen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla kararlı bir yapıya kavuşurlar. Çapraz bağlar telopeptid bölgelerindeki lizin ve hidroksilizin rezidüleri ile diğer polipeptid zincirlerinin lizin, hidroksilizin veya glikolize hidroksilizin rezidüleri arasında oluşur. Ara yapılar daha sonra matür piridinium çapraz bağlarına (piridinolin ve deoksi piridinolin) çevrilir. Kemik yıkımı sırasında kollajenaz ve diğer enzimlerin kollajene etkisi ile hidroksiprolin, hidroksilizin, glikozidler, piridinium çapraz bağları ve piridinium ve deoksihidridinium içeren peptidler dolaşıma geçer (5,6).

Kalsifiye kıkırdak ve "woven" kemikte mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığı ile gerçekleşir. Ekzostoz yoluyla ekstrasellüler matrikse

ulaşan veziküllerin iç membranı hidroksiapatit kristal oluşumu için ilk odak noktasını oluşturur. Kristalizasyon giderek artar, sonunda vezikül membranı yırtılır ve vezikül dışındaki matrikste mineral birikimi gerçekleşir. Mineralizasyon hızı inhibitör maddelerin varlığı ile ayarlanır. Lameller kemikte matriks veziküllerine nadiren rastlanır. Burada mineralizasyon heteropolimerik matriks fibrillerinde başlar. Kollajen liflerinin özel organizasyonu sonucu ortaya çıkan boşluklarda mineral birikimi vardır. Mineralizasyonu başlatan uyarının kaynağının kollajen mi, yoksa kollajen dışı proteinler mi olduğu kesin bilinmemektedir (2,5,6).

2.3. Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden gelişir ve başta kollajen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler. Bu ürünlerin kan veya idrarda intakt molekül formlarının veya yıkım ürünlerinin ölçümü, kemik yapım, yıkım veya kemik döngüsü hakkında fikir verdiği için klinik açıdan büyük önem taşır.

Osteoblastik seri hücrelerinin en önemli işlevlerinden birisi "uyarı iletim" işlevidir. Kalsiyum (Ca) ve cAMP gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiri ile ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresel açıklıkları vardır. Bu açıklıklar, mekanik uyarı ve prostaglandin veya parathormona (PTH) bağımlı cAMP veya Ca artışının algılanmasına yol açarak yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin örgün bir şekilde çalışmalarını sağlar (7).

Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan mekanik yükün biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan "integrinler" in yanında pek çok sistemik ve lokal faktör de etkilidir. Bu faktörlerin başlıcaları seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), PTH, PTH ilişkili peptid (PTHrP), insulin, büyüme hormonu (GH), interlökin (IL)-1,3,4,6,8 ve 11, prostaglandin E (PGE), tiroid hormonları, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve 2'dir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı invitro ve invivo olarak gösterilmiştir. Osteoblastların PGE, trombosit büyüme faktörü (PGF)-2 α ,

fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , IGF-1,2, PTHrP, IL-1, koloni uyarıcı faktör (CSF)-1 ve granülosit makrofaj-CSF sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de kemik metabolizmasında önemli yer tutar. Kemik morfometrik protein (BMP) ve trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) de osteoblast fonksiyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır (1,7,8).

Osteoblastardan gelişen **osteositler**, mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler mekanik yüklenme sonucu gelişen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini algılayan hücrelerdir (8).

2.4. Osteoklastlar

Osteoklastın temel görevi kemik yıkımıdır. Kemikğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. Osteoklast çok önemli işlevsel bir alan olan fırçamsı kenar ve organelsiz bir sitoplazmik bölge taşır. İşlevsel açıdan inaktif veya aktif evrede bulunabilir. Aktif olduğunda fırçamsı kenar gelişir. Hidrojen iyonuna ek olarak kollajenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir. Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Kemik yıkımındaki ilk basamak osteoklastın kemik yüzeyine yapışması ve fırçamsı kenar ve organelsiz bölgenin oluşmasıdır. Osteoklastın kemik yüzeyine yapışma mekanizması tam bilinmese de, integrinler aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir. Membran yapısal proteinlerinin fosforilasyonundaki bozuklukların fırçamsı kenar oluşumunu ve böylece osteoklast aktivasyonunu önlediği kabul edilmektedir. Ekstrasellüler ortamda Ca yoğunluğu arttığında da osteoklastın kemik yıkım yeteneğinin ve podozom oluşumunun azaldığı bilinmektedir. Ekstrasellüler ortamın asit tarafa kayması ile intrasellüler pH ve Ca'da azalma olmakta ve sonuçta podozom oluşumu ve kemik yıkımı artmaktadır (1,9).

Osteoklastların kemik yıkım yeteneği, kalsitonin, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PGE-2 başta olmak üzere çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır. IL-1,6, makrofaj-CSF, IGF- α , tümör nekrozis faktör (TNF) ve serbest oksijen radikalleri osteoklastları uyarıcı, TGF- β , IL-4,11, nitrik oksit, seks steroidleri ve γ -interferon ise inhibe edici rol oynamaktadır (1,10).

2.5. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler

2.5.1. Sistemik Faktörler

Paratiroid Hormon

PTH, kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. Kan Ca'unu yükseltir, kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu uyarır. Yakın zamanlarda osteoklastlarda PTH reseptörünün olduğu anlaşılmıştır (1,11).

Vitamin D

Aktif vitamin D'nin [1,25(OH)₂D₃] temel görevi barsaktan kalsiyum Emilimini artırmaktır. İn vitro osteoblastlarda alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin sentezini artırır, osteokalsin yanıtı in vivo da saptanır. Farklılaşma aşamasında, osteoklast prekürsörlerine etki ederek füzyon işlemini uyarır. Bu yolla kemik yıkımını uyarıcı etkisi vardır. Vitamin D'nin olgun osteoklastlarda reseptörü olmadığı için doğrudan etkisi yoktur (12).

Kalsitonin

Kemikteki esas hedefi osteoklastlardır. Osteoklast oluşumunu ve osteoklast aktivitesini direkt olarak baskılar (13)

Glukokortikoidler

Glukokortikoid fazlalığı kemik yapımını baskılayarak kemik kütlesini azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır (14).

Seks Steroidleri (Östrojen, Androjen ve Progestinler)

Hem osteoblast, hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması, östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Östrojen yetersizliğinin kemik yıkımını artırıcı etkisini destekleyen veriler mevcuttur. Östrojen yetersizliği monositlerde IL-1 ve TNF- α yapımını artırır. 17-beta estradiol invitro doza bağımlı olarak kemik yıkımını azaltır. Östrojenlerin, PTH, kalsitriol, kalsitonin gibi Ca dengesini ayarlayan hormonlar yoluyla etkili oldukları düşünülmektedir. Ayrıca kemik üzerine olan etkileri lokal büyüme faktörleri (IGF-1, IGF), sitokinler ve TNF, PGE-2 yoluyla da olmaktadır (2,15). Osteoblastik hücrelerde androjen reseptörleri gösterilmiştir. Androjen yetersizliği

erkeklerde osteoporozu yol açar (16). Osteoblastik hücrelerde ayrıca progesterin reseptörleri de vardır (17). Seks steroidlerinin iskeletteki etkileri, hem doruk kemik kütlelerine ulaşılmasını, hem de kemik kayıp hızını kontrol etmeleri nedeniyle tüm yaşam boyunca çok önemlidir.

Tiroid Hormonları

Hipertiroidi ve TSH'yı baskılayacak dozda tiroid hormon tedavisi kemik döngüsünü artırır, kemik kaybına yol açar. Hipotiroidizmde ise aksine kemik mineral yoğunluğu artar. Bu etkilerin mekanizması çok açık değildir. Osteoblastik hücrelerde tiroid hormonu reseptörleri gösterilmiştir (18,19).

2.5.2. Lokal Faktörler

Büyüme Faktörleri

Hücre kültürlerinde büyüme faktörlerinin önemli etkileri gözlene de kemiğin yeniden yapılanmasında ve kemik tamirindeki fizyolojik rolleri ve farmakolojik tedavi olarak etkinlikleri açık değildir. Osteoblastik seri hücrelerine invitro pek çok büyüme faktörünün etkisi vardır. İnvivo olarak ise TGF- β ve BMP kemik yapımını artırır. PDGF, FGF ve IGF- β kırık iyileşmesinde önemlidir. Yeniden yapılanma döneminde kemik yapımını arttıran özgün bir büyüme faktörü ise henüz bilinmemektedir (20-22).

Sitokinler

Enflamasyon ve immun yanıtta rol alan pek çok sitokin doğrudan kemik hücrelerine de etki eder. Kemik iliğindeki hücrelerce sentezlenip kemiğin mikro çevresinde bulunurlar veya kemik hücrelerince üretilirler. Bunlardan IL-1 ve 6, makrofaj- ve granülosit-CSF, TNF sayılabilir. Doğrudan veya osteoklast migrasyonu oluşturarak kemik yıkımını artırır ve kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemli rol alırlar (20,23)

Prostaglandinler

İnvivo ve invitro PGE, kemik hücreleri üzerinde güçlü etkiler oluşturduğu için, bu lokal mediatörün kemik metabolizmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Olasılıkla mekanik uyarıya yanıt, kırık iyileşmesi, enflamasyon ve yeniden yapılanma sürecinde diğer faktörlerin varlığında kemik yıkım ve yapımını düzenleyici bir özelliği vardır (24).

2.6. Yeniden Yapılanma

Kemik aktif bir dokudur ve yaşam boyu sürekli yenilenmektedir. Yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlemler bir **döngü** durumundadır. Yapılanma, çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışında farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı yaklaşık %100/yıl iken, çocuklukta %10/yıl'a iner. Erişkinde bu hız trabeküler kemikte %25/yıl, kortikal kemikte ise %3/yıl'dır. Trabeküler kemik, iskeletin %20'sini oluşturmasına rağmen kemik döngüsünün %80'ninden sorumludur. İskeletin %80'nini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise %20'dir. Bu oranlar kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişimini açıklamaktadır (2,25,26).

Büyüme dönemindeki kemik döngüsünün büyük kısmı yapılanmaya bağlı olsa da, belli ölçüde yeniden yapılanma da vardır. İskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra ise, döngü esas olarak yeniden yapılanma yoluyla oluşur. **Yeniden yapılanma**, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır; kemikte şekil değişikliği ve büyümeye yol açmaz. Yeniden yapılanma intrauterin hayatta başlayıp yaşam boyu devam eder. Büyüme dönemi ve genç erişkin yaşlarda trabeküler ve kortikal kemikte, her yeniden yapılanma evresinde yapılan kemik, yıkılandan fazla olduğu için denge pozitifdir. Sonuçta yaşamın bu döneminde "kemik kütlelerinde" hızlı artış olur. İskelet gelişimi sırasında varılan en yüksek kemik miktarına "**doruk kemik kütlesi**" denir. Doruk kemik kütlesi, insanın geri kalan hayatı boyunca kemik kütlelerinin en önemli belirleyicisidir ve kırığa direnci veya yatkınlığı belirlediği için önemli bir ölçüttür. Doruk kemik kütlelerine ulaşıldıktan sonra her iki cinsten de kemik kaybı başlar. Normalde erkeklerde kemik kütlesi kadınlara göre %25-30 daha yüksektir. Doruk kemik kütlelerinin oluşumunda büyüme sırasında rolü olan genetik program (aile öyküsü, ırksal farklılıklar, vitamin D reseptör gen polimorfizmi, kemik kollajen sentezindeki genetik bozukluklar), mekanik yüklenme (egzersiz), beslenme, hormonal faktörler ve diğer çevresel faktörler etkilidir (25,27-31).

2.7. Osteopeni ve osteoporoz tanımlamaları

Osteopeni; aynı yaş, cins ve ırktaki kişilerin normal değerlerine göre kemik kütlesindeki azalmayı ifade etmektedir (32).

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikroyapısının bozulması ile kemik kırılabilirliğinin arttığı sistemik bir hastalıktır (32).

2.8. Osteoporoz tanısında Dünya Sağlık Örgütü kriterleri (33)

Normal: T-skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 standart sapmanın daha fazla altında olmayan kemik mineral yoğunluğu değeri.

Osteopeni: T-skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 ve $-2,5$ standart sapma arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ($-1 > T\text{-skor} < -2,5$).

Osteoporoz: T-skoru genç yetişkin ortalamasına göre $-2,5$ standart sapma altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ($T\text{-skor} < -2,5$).

T Skor: Kemik kütlesinin genç erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

Z Skor: Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

2.9. Endokrin nedenlere bağlı sekonder osteoporoz nedenleri (34)

1. Glukokortikoid fazlalığı
2. Tirotoksikoz
3. Hiperprolaktinemi
4. Hipogonadizm
5. Hiperparatiroidizm
6. Diyabetes mellitus
7. Büyüme hormonu eksikliği

2.10. Diyabetik Osteopeni

Diyabetik kemik hastalığı yirminci yüzyılın başlarında uzun süreli diyabeti olan çocuklarda kemik gelişiminde gerilik ve kemik atrofisi olarak tanımlanmıştır (35). Albright ve Reifenstein (36) ile Berney ve ark (37) ilk kez diyabet ve osteoporozis birlikteliğini tanımlamışlardır. Bu raporlardan sonra diyabetik kemik

ve mineral homeostazis çalışmaları hem insanlarda, hem de deney hayvanlarında devam etmiştir. Hayvan çalışmaları ve hücrel modellere dayanan çeşitli teoriler öne sürülmesine rağmen, tip 1 diyabette kemik kaybının mekanizması halen bilinmemektedir (38). Tip 1 diyabet genç yaşlarda, henüz kemik kütlesi oluşma süreci içindeyken ortaya çıktığından düşük kemik kütlesi tip 1 diyabetli hastaların olası bir komplikasyonu gibi görünmektedir (39).

İnsülin yapıcı kemik yapımında önemli bir düzenleyici olan IGF-1'e benzer. IGF-1'in osteoblastların farklılaşmasını hızlandırdığı ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu, kemik kollajen sentezini ve matris birikimini arttırdığı gösterilmiştir (40). İnsülin aynı zamanda proksimal tübülüslerde fosfat geri emilimini artırır ve 25 hidroksi vitamin D₃ (25OHD₃)'ü aktive eden 1 α hidroksilaz enzimini de uyarır. Bu bulgular insülin eksikliğinde kemik mineralizasyonunun yeterli olamayacağını göstermektedir. İnsülin düzeylerinin azalmasıyla osteopeni insidansı artar (41,42).

Diyabette kemik yapım hızında yavaşlama ve kemik yıkımında azalma ile karakterize düşük döngülü osteopeni yanında, azalmış kemik yapımına artmış veya değişmemiş, yani uygunsuz normal rezorpsiyon hızının eşlik ettiği yüksek döngü durumu da söz konusudur (43-45). Kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasında, artmış üriner Ca atımı ve azalmış intestinal Ca emilimi sonucu oluşan negatif Ca dengesi, buna PTH sekresyonunun uygunsuz yanıtı ve vitamin D metabolizmasında değişikliğin de rolü olabilir (43,45,46). Bazı çalışmalarda tip 1 diyabetli hastalarda hiperkalsüri, hipokalsemi ve hipofosfatemi rapor edilirken (43,47), başka çalışmalarda diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında Ca ve fosfor açısından anlamlı fark bulunmamıştır (43,48). Hiperkalsüriinin nedeni glukozüriye bağlı osmotik diürez ve artmış prostaglandin sentezinin renal hemodinamiyi değiştirmesi olabilir (47).

İntestinal Ca emiliminin azalması da Ca dengesindeki bozulmaya katkıda bulunabilir. Diyabetiklerde Calbindin D-9K konsantrasyonunun duodenal mukozada azalması (43) ve çölyak hastalığı (49) Ca malabsorpsiyonunun nedeni olabilir.

Fizyolojik olarak azalmış intestinal Ca absorpsiyonu ile artmış üriner Ca atımı PTH'da kompensatuvar bir artışa neden olabilir. Başlangıçta, diyabetik

hayvanlarda artmış PTH düzeyleri bildirilmiş olmasına karşın, daha gelişmiş ölçüm yöntemlerinin uygulanmasından sonra PTH'nın düşük veya normal olduğu görülmüştür (50).

Tip 1 diyabet aynı zamanda immün fenomenleri içeren bir hastalıktır. İnflamasyon kemik kaybına yol açtığından, bu süreç doruk kemik kütlelerini etkileyebilir. Diyabetik olgularda Ca emilimi ve atımındaki bozukluklar yanında vitamin D metabolizmasındaki bozukluklara sık rastlanır (43). 25OHD₃ çoğu olguda normal kalırken, serum 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin baskılandığı görülmüştür. Düşük 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri kısmen vitamin D bağlayıcı proteinin karaciğerde sentezinin azalması ile açıklanabilir. Ayrıca hem insülin ve hem de IGF-1'in renal 1 α hidroksilaz aktivitesini uyarıcı etkisi böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ sentezinde etkili olabilir (38,43,51).

Diyabetik hayvanlarda osteoblast sayısı, osteoid oluşumu ve kemik mineral depolanma hızının azaldığı gözlenmiştir. Osteoblast sayı ve fonksiyonunun azalması aynı zamanda osteokalsinin serum düzeylerinin diyabetiklerde çok düşük bulunması ile desteklenmiştir (52).

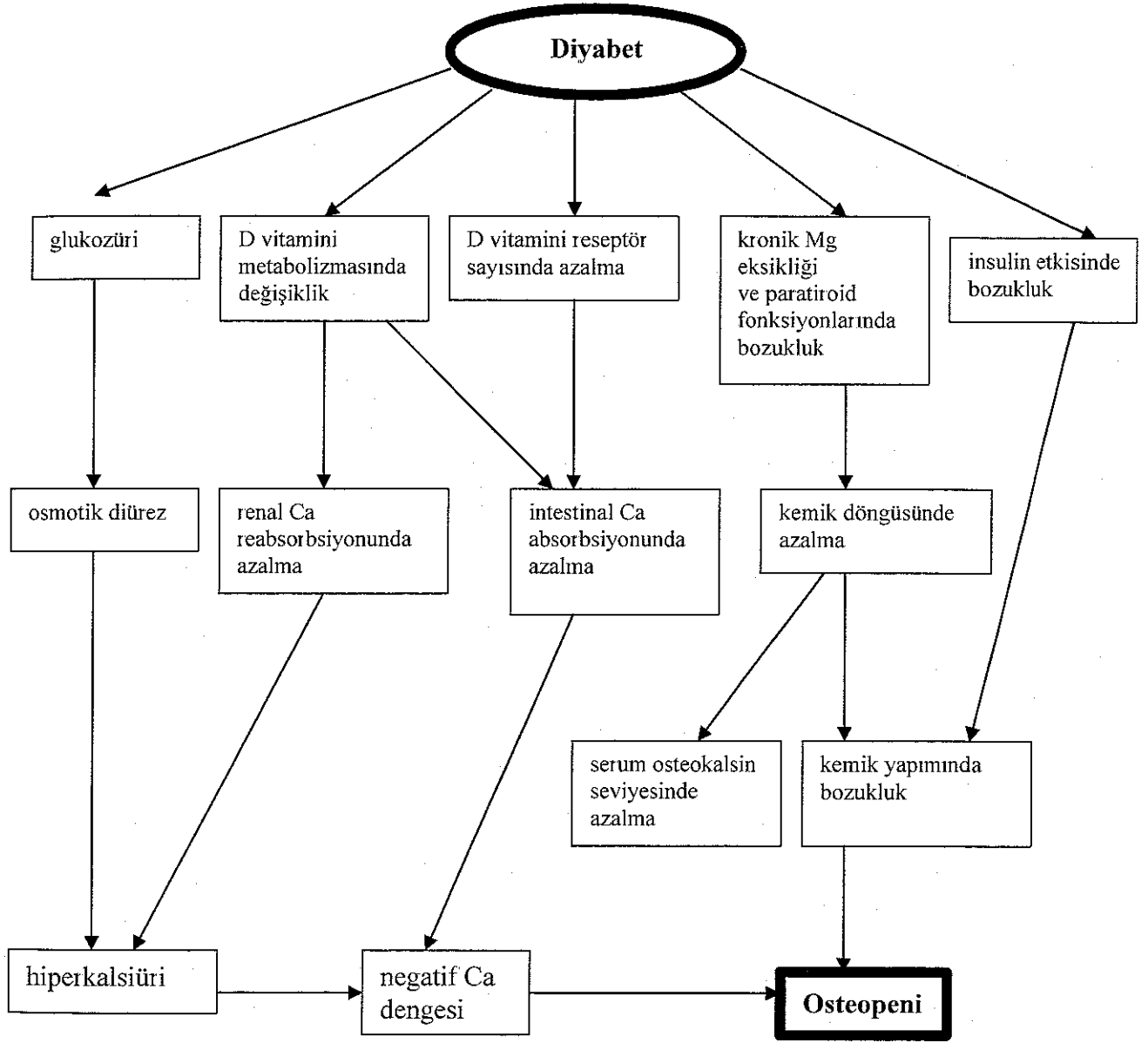
Diyabetiklerde metabolik kontrol derecesi ile osteopeninin derecesi arasındaki ilişki iyi belirlenmemiştir. Kötu metabolik kontrol, hiperglisemik ortamda anormal glikozilasyona uğramış kollajenin dayanıklılığının azalması ve glukozürinin Ca, fosfor ve magnezyum (Mg)'un üriner atımlarını artırması nedeniyle kemiği daha kırılğan hale getirebilir (43). Metabolik kontrolü kötü olan diyabetiklerde GH direnci, IGF gibi lokal ve sistemik büyüme faktörlerinin azalması da osteoblast sayı ve fonksiyonunda azalmaya neden olarak osteopeni ve kemik kırılğanlığında artışa yol açabilir (43,53) Tip 1 diyabetli olgularda "tüm hastalık süresince bakılan HbA1c'lerin ortalaması x hastalık süresi (ay)" formülüyle hesaplanan diyabet etki indeksinin de metabolik kontrol değerlendirmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (54).

Diyabetiklerde kollajen sentezinde azalma ve çapraz bağlanma ile ilişkili kollajenin sağlamlığında da zayıflama söz konusudur (53).

Mg eksikliği de osteopeniye yol açabilecek olası faktörlerdendir (55).

Şekil 2.1'de diabetik osteopeninin olası patogenetik mekanizmaları şematik olarak özetlenmiştir.

Şekil 2.1: Multifaktöryel olduğu bilinen diyabetik osteopeninin olası patogenetik mekanizmaları (47).



2.11. Kemik Döngüsünün Biokimyasal Belirteçleri

Kemik döngüsü için ideal sayılabilecek değerlendirmeyi sağlayan tek bir belirteç yoktur. Ayrıca sonuçlar yorumlanırken doku özgünlüğü, diurnal varyasyon, parametrenin stabilitesi gibi bazı kısıtlamalar vardır. Çocuklarda kemik döngü belirteçlerinin yorumlanması ise, büyüme hızındaki değişiklikleri ve yeniden yapılanmayı yansıttıkları için daha da zordur (52,56). Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin bu gibi dezavantajlarına rağmen, en hassas belirteçlerin birlikte kullanılmasıyla erken kemik kaybı saptanabilmekte ve tedavi etkinliği izlenebilmektedir (57).

2.12. Kemik Yapım Belirteçleri

2.12.1. Total alkalin fosfataz (ALP)

Serum ALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapım belirleyicisidir (58). Barsak, plasenta ve kemik-karaciğer-böbrek olmak üzere üç farklı genden kaynaklanan izoenzimler şeklinde bulunur. Kemik, karaciğer ve böbrek izoenzimleri aynı genin ürünü olmakla birlikte, her birinde farklı karbonhidrat yan zincirleri gibi dokuya özgü değişimler bulunur (59). Dolaşımdaki ALP aktivitesinin çoğunluğu kemik ve karaciğer izoenzimleri ile ilişkili olup, barsak izoenziminin katkısı azdır. ALP'nin serum düzeylerinin artışı mineralizasyon kusurunu gösterebileceği gibi, karaciğer izoenzimini arttıran durumları da yansıtabilir (59). Artmış aktivite en sık kırıklara bağlı olmak üzere kemik metabolizmasındaki fokal bozulmalar nedeniyle oluşur. İzoenzimleri ayırtmaya yönelik yöntemlerin özgüllüğünün düşük olması ve çalışma gücünün rutin uygulamayı kısıtlar (60). Son zamanlarda kemik izoenzimini direkt olarak ölçmek için immünoyometrik yöntemler geliştirilmiştir. ALP çocuklarda %80 kemik kaynaklıdır; puberteden sonra bu oran %50'lere düşer. Kemik spesifik ALP (B-ALP) de bakılabilir ve sadece osteoblastların ürünü olduğu için kemik yapımı devam ettiği sürece yüksek değerlere erişir, %16 oranında hepatik izoform ile çapraz reaksiyon gösterebilir (60).

2.12.2. Osteokalsin

Osteoblast ve kondrositlerde sentezlenen, küçük nonkollajenöz bir proteindir ve ekstrasellüler kemik matriksinde depolanır (56). Dolaşımda küçük miktarlarda bulunur. Kemığın γ -karboksi glutamik asid içeren proteini (kemik GLA proteini) olarak da adlandırılır; kemik ve dentin dokuya özgündür (58,59,61). Kemığın yapısındaki kollajen olmayan başlıca proteindir; 49 aminoasid içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşur ve hidroksiapatit kristallerine yüksek affinite ile bağlanır. Osteokalsin biyosentezi vitamin K ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e gereksinim gösterir (62). Yeni sentezlenen osteokalsinin bir kısmı dolaşıma geçer ve radyoimmünoassay yöntemi ile ölçülebilir (59). İnsanda osteokalsinin serumdaki yarı ömrü 20 dakika kadardır. Serumdaki osteokalsin konsantrasyonu diurnal ritm gösterir, öğleden sonra en düşük düzeyine ulaşır ve daha sonra artarak sabah saat 04.00 civarında en yüksek düzeyine erişir (62,63).

Serum osteokalsin düzeyleri ile pubertede iskelet büyümesi ve kemik yapım hızı arasında önemli ilişki bulunmuştur. Serum osteokalsin düzeyi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, gebelik, laktasyon, beslenme durumu, alkol ve ilaç tüketiminden ve mevsimsel değişimlerden etkilenir (57-59,61,62).

Osteokalsin katabolizmasının başlıca yolu renal glomerüler filtrasyon ve indirgenerek yıkımıdır. İleri dönem böbrek yetmezliğinde belirgin iskelet hastalığı olmaksızın birikerek serumda yüksek düzeylere ulaşabilir (61,62).

2.12.3. Prokollajen tip 1 uç peptidleri

Serum tip 1 prokollajenin karboksiterminal propeptidi (PICP)

Serum tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi (PINP)

Tip 1 kollajen kemikteki başlıca kollajendir ve kemığın organik matriksinin %90'ını oluşturur. Tip 1 prokollajen, kollajenin öncül formudur ve osteoblastlar tarafından hücre dışına salgılanır. Hücre dışında, tip 1 kollajenin işlenmesi sırasında fibril yapımından önce amino-terminal (PINP) ve karboksi-terminal (PICP) uç peptidleri ayrışır. Bu peptidler dolaşıma geçer ve kollajen kemik matriksinin en bol bulunan organik içeriği olduğundan, kemik yapımını gösteren belirteçler olarak kullanılabilir (57,58,62,63). Kollajen fibrilinin yapısına katılan her bir kollajen molekülü için bir PICP salınır. Bir kemik yapım belirteci

olarak serum PICP'nin olumsuz yanları, kemik dışı dokulardan da kaynaklanabilmesi ve dolayısıyla kemiğe özgün olmaması ve metabolik temizlenmenin karaciğer fonksiyon bozukluğu, tirotoksikoz gibi kemik dışı hastalıklardan ve hormon düzeylerinden etkilenmesidir. Bu nedenle kemik yapımının değerlendirilmesinde IGF-1 ve östrojen gibi hormon düzeylerinden etkilenmeyen PINP daha özgün bir belirteçtir (52,53).

2.13. Kemik Yıkım Belirteçleri

2.13.1. Tip 1 kollajen çapraz bağlı peptidler

Tip 1 kollajenin uç kısımlarından kaynaklanan ve çapraz bağ yapısı içeren küçük peptidler ayıştırılmıştır. Bunların ölçümleri kemik döngüsündeki değişimlere oldukça duyarlı olup, çeşitli metabolik kemik hastalıklarında kemik yıkımını izlemede yararlı bulunmuştur (64,65).

N terminal çapraz bağlı telopeptid (NTx), (tip 1 kollajen cross-linked N telopeptid) Kemik dokunun tip1 kollajenindeki N-terminal telopeptid bölgesi ile diğer bir kollajen molekülünün α heliks bölgesi arasında oluşur. N-telopeptidler, C-telopeptidlere göre deoksipiridinium bakımından zengindir. Değişik dokulardaki kollajen tiplerine göre farklı peptid biçimleri bulunması nedeni ile kemik doku kollajenine özgünlük gösterir. İdrar ve serum düzeyleri ölçülebilir (52,59).

C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTx), (tip 1 kollajen karboksi terminal cross-linked telopeptid) Kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki iki $\alpha 1$ zinciri ile diğer bir kollajen molekülünün $\alpha 1$ veya $\alpha 2$ zinciri arasındadır. Tip 1 kollajenin yıkımı sırasında salınır. Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan bu parça diğer dokulardaki tip1 kollajende bulunmaması nedeni ile kemik dokuya özgünlük gösterir (59).

2.13.2. İdrar hidroksiprolin ve hidroksilizin

Hidroksiprolin başlıca kollajenin yapısında olup, kollajenin tüm aminoasit içeriğinin %13'ünü oluşturur. Kollajen yıkımı sırasında salınan hidroksiprolin yeniden kollajen sentezinde kullanılmadığından, osteoklastik kemik yıkımı veya

kollajen metabolizmasının bir göstergesi olarak kullanılabilir (59). Gerçekte, idrarla hidroksiprolin atımının kollajen metabolizması ile ilişkisi karmaşıktır. Kollajen yıkımı sırasında salınan hidroksiprolin içeren peptidlerin az bir kısmı (%20) idrarla atılırken, büyük bir kısmı (%80) karaciğerde aktif olarak metabolize edilir. Bu yüzden serbest ve peptide bağlı idrar hidroksiprolini toplam kollajen metabolizmasının sadece bir kısmını yansıtır (58,61). İdrar hidroksiprolin düzeyi diyetle alınan kollajenden etkilenir. Ancak diyetin idrardaki hidroksiprolin konsantrasyonu üzerine etkisinin ortadan kaldırılması için 12 saatlik açlık yeterlidir (52).

Hidroksilizin de hidroksiprolin gibi kollajen ve kollajen benzeri dizilimlere sahip proteinlere özgü diğer bir aminoasiddir. Hidroksiprolinden farklı olarak glikoziledir ve kemik yıkımı sırasında salındığında metabolize edilmez ve hemen tamamı idrarla atılır. Hidroksilizin, galaktozil hidroksilizin ve glikozil-galaktozil hidroksilizin şeklinde bulunur. Galaktozil hidroksilizinin idrarla atımı kemik yıkımı için hidroksiprolinden daha duyarlı bir göstergedir. Ancak idrar hidroksilizin glikozidlerinin ölçümü oldukça zahmetli yöntemleri gerektirir (58,61,63)

2.13.3. Pridinolin ve deoksiptidinolin

Pridinolin ve deoksiptidinolin hücre dışı matrikste olgun kollajen zincirlerini sabitleyen, indirgenmeyen çapraz bağlardır. Pridinolin ve deoksiptidinolin kemik matriksinden osteoklastlar tarafından yıkım sırasında salınır. Kemik döngüsü için daha özgün olmaları, idrarla atılmadan önce metabolize edilmemeleri ve intestinal emilimlerinin olmaması nedeniyle yiyecek kısıtlaması gerektirmemeleri hidroksiprolin ölçümüne üstünlükleridir (58,66). Pridinolin ve deoksiptidinolin atımı sirkadiyen bir ritim gösterir. Gece boyunca pik yaparak öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Bu eğri muhtemelen kemik döngüsü ve yıkımının gece artışı yansıtır (58).

2.13.4. İdrar kalsiyumu

Kemik matriksi yıkıldığında salınır. Kemik çözülme hızı için iyi bir ölçüt olmakla birlikte, çok çeşitli değişkenlerden etkilenebilir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı bu amaçla kullanılabilir (52)

2.14. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

2.14.1. Radyografik Yöntemler

- a) Standart röntgen grafileri
- b) Kemiksel radyometri: Bu yöntemle kortikal kemik kalınlığının metakarplar ve radiustan ölçülmesi söz konusudur.
- c) Radyografik fotodansitometri: Mineral içeriği bilinen standart filmlerle karşılaştırılan grafilerin bir optik dansitometre yardımıyla okutulması temeline dayanmaktadır (67).

2.14.2. Dansitometrik Yöntemler

- a) Single-Photon Absorbsiyometri (SPA): SPA ile alınan sonuçlar total vücut kemik yoğunluğu ile uyum gösterdiği halde, trabeküler niteliği daha belirgin olan vertebraların yoğunluğu ile korelasyonu yok denecek kadar azdır. Yine, yumuşak doku katmanlarının fazla olduğu kalça bölgesinin kemik dansitesi hakkında bilgi vermez.
- b) Dual Photon Absorbsiyometri (DPA): İki foton huzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesi esasına dayanır. Kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edemeyen bu ölçüm sırasında 10-15 mrem radyasyon alınır ve işlem 20-40 dakika sürer.
- c) Single Energy X-Ray Absorbsiyometri (SXA): Yumuşak doku kalınlığının sonuçları olumsuz etkilemesi nedeni ile ancak SPA gibi yumuşak doku miktarının düşük olduğu topuk, ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılabilir (67).
- d) Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri (DEXA): Diğerlerine göre daha yeni bir tekniktir. Mükemmel olmamakla birlikte osteoporozun günümüzdeki en iyi değerlendirme aracı ve öngörücüsüdür (38). Radyoizotop kaynağı olarak X ışınları kullanılan bir ölçüm yöntemi olup kalça, omurga ve tüm vücut bölgelerinde % 1-2 gibi yanılma payı ile ölçüm yapabilmektedir. Radyasyon dozu 1-3 mrem'dir. Duyarlılık oranı yüksektir. Yayılan huzmenin yoğunluğu DPA'dan daha fazladır, böylece daha hızlı görüntü elde edilir. Çift enerjili X ışınları kullanıldığından, yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özelliklerini giderebilmektedir. Ölçüm, çekim bölgelerine göre 2-20 dakika gibi kısa sürede

tamamlanmaktadır. Kemik yoğunluğu absorpsiyon derecesi invitro koşullarda ölçölmüş ve değerler kompüterize edilmiştir. Ölçölerde taranan alan cm^2 , ölçölen kemik mineral miktarı gram olarak verilir. Dansite ise, kemik mineral miktarının alana bölünmesi ile g/cm^2 olarak verilir. Elde edilen değerlerin osteoporoz varlığını veya düzeyini belirlemek için, sağlıklılarla istatistiksel değerlendirilmesi gerekir Aynı yaş ve cins ortalaması ile oranlaması olan Z-skoru kullanılmaktadır. Genç erişkinler için ise T-skoru kullanılmaktadır. Kırık riskinin gerçek göstergesi olarak Z-skoru değerlendirilir ve Z-skorunun -2 'nin altına düşmesi durumunda osteoporoz riski söz konusudur (38,67).

e) Kantitatif Kompüterize Tomografi

2.14.3. Diğer Görüntöleme Yöntemleri

a) Kantitatif Ultrason

b) Nötron Aktivasyon Analizi

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalında izlenen, yaşları 6 ile 16 yıl arasında değişen tip 1 diyabetli 58 olgu (29 kız, 29 erkek) çalışmaya alındı. Olgular prepubertal (n:26) ve pubertal olarak (n:32) olarak gruplandırıldı. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek tirotoksikoz, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm, Cushing sendromu, prolaktinoma, tümör varlığı, konjenital adrenal hiperplazi, puberte prekoz ve ilave sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, endokrin bozukluk öyküsü ve kemik metabolizmasını etkileyen herhangi hastalık semptom ve bulgusu taşımayan, ilaç kullanmayan, başka sebeplerle genel çocuk polikliniğine bir ay içinde başvuran benzer yaş grubundaki nondiyabetik sağlıklı çocuklar arasından randomize olarak seçildi (n:44). Kontrol grubundaki olgular da prepubertal (n:20) ve pubertal (n:24) olarak sınıflandırıldı.

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubu olarak seçilen olgular ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için yerel etik komite onayı alındı.

Pubertal gelişimin değerlendirilmesinde Tanner evrelelendirmesi (68) kullanıldı. Evre 1 olanlar "prepubertal" ve evre 2, 3, 4, 5 olanlar ise az sayıda oldukları için topluca "pubertal" olarak gruplandırıldı.

Tüm olguların tip 1 diyabet tanı yaşı, güncel yaşı, izlem süresi, pubertal evreleri, antropometrik değerleri [ağırlık, boy, boy SDS, vücut kitle indeksi (BMI)], insulin tedavi rejimleri, ortalama günlük insulin dozları, son bir yılın ve tüm izlem süresinin HbA1c (glikolize hemoglobin) değerleri, metabolik kontrol dereceleri, varsa komplikasyonları dosya verilerinden kaydedildi. Tip 1 diyabetli tüm olgularda diyabet etki indeksi= [tüm hastalık süresince bakılan HbA1c'lerin ortalaması x hastalık süresi (ay)] formülüyle hesaplandı (54). Boy SDS= [olgunun boyu (cm)-ideal boy (cm)/SD], BMI= ağırlık (kg)/boy (m)² formülüyle hesaplandı (69).

Metabolik kontrol derecesi HbA1c değerine göre yapıldı. HbA1c <% 8 ise "iyi metabolik kontrol", %8-10 ise "orta metabolik kontrol", >%10 ise "kötü metabolik kontrol" olarak değerlendirildi (70).

3.2. Laboratuvar İşlemleri

Diurnal ritm göz önüne alınarak olguların açlık kan örnekleri sabah saat 08 00-09.00 arasında alındı, idrar tetkiki için sabah ikinci idrar örneği alındı. Toplanan kan örnekleri serumu ayrılarak idrar örnekleriyle birlikte -80°C'de saklandı.

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubu olguların kemik yıkım belirteçleri olarak idrar Ntx ve idrar Ca/Cr oranı; kemik yapım belirteçleri olarak, PINP, osteokalsin ve ALP değerleri belirlendi. Ayrıca hem osteoporoza neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması, hem de diyabetik osteopati patogenezinin olası katkılarının araştırılması için serum Ca, fosfor, Mg, 25OHD₃, intakt PTH (iPTH), serbest T4 (ST4), kızlarda estradiol ve erkeklerde testosteron düzeyleri ölçüldü.

HbA_{1c} düzeyleri turbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINIA) yöntemi ile (Roche, Tina-quant, nondiyabetik aralık 4.8% - 6.0%) çalışıldı. Serum ALP düzeyi standardize kolorimetrik yöntem, inorganik fosfor düzeyi ammonium phosphomolybdate kolorimetrik yöntemi, Mg düzeyi xylydyl blue kolorimetrik yöntemi, serum ve idrar Ca'yu o-cresolphthalein endpoint kolorimetrik yöntemi, idrar kreatini Jaffe yöntemi ile Roche/Hitachi MOD P Otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. 25OHD₃ ve PINP radioimmunoassay (RIA) ile (Biosource, 25OH-vit.D₃-RIA-CI, Belgium ve Orion Diagnostica, UniQ PINP RIA, Espoo, Finland), idrar Ntx düzeyi ELISA ile (Osteomark, Ntx Urine, USA), ST4, testosteron, estradiol, iPTH ve osteokalsin electrochemiluminescence immunassay (ECLIA) yöntemi ile (Roche Modular Analytics E170 İmmunassay sisteminde) çalışıldı.

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubu olguların kemik mineral yoğunluğu (BMD, g/cm²), DEXA (Norland XR-36) ile vertebral (L2-4) ve femur boynu (FB) ölçümleri yapılarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11 0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama ± SD olarak verildi. Tip 1 diyabetli ve kontrol grubu olguların verileri cinsiyet ve pubertal durumlarına göre kıyaslandı. Normal dağılıma uyan

grupların kıyaslamalarında parametrik test (t testi), normal dağılımın olmadığı durumda nonparametrik test (Mann Whitney-U testi, Kruskal Wallis) kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçları etkileyen faktörleri saptamak amacıyla tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) uygulandı. DEXA verileri ile klinik ve biyokimyasal belirteçlerin korelasyonları Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Tip 1 diyabetli 58 olgunun (29 kız, 29 erkek) yaş ortalaması 11.7 ± 3.1 yıl (6.0-16.0), 44 kontrol (23 kız, 21 erkek) olgunun 10.8 ± 3.2 yıl (6.0-16.0 yıl) idi. Çizelge 4.1'de tüm olguların cinsiyet ve pubertal durumlarına göre dağılımı görülmektedir.

Çizelge 4.1: Tip 1 diyabetli ve kontrol olguların pubertal durumları ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

	Tip 1 diyabet (n: 58)		Kontrol (n: 44)	
	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Prepubertal (n)	11	15	10	10
Pubertal (n)	18	14	13	11

Diyabetik olgularda ortalama hastalık süresi 4.4 ± 3.9 yıl (1ay-15yıl), son bir yılın ortalama HbA1c düzeyleri $\% 9.1 \pm 1.8$ (5.9-14.6) idi. Olguların diyabet süresi ve metabolik kontrol durumuna (18'i kötü, 18'i orta, 22'si iyi metabolik kontrollü) göre dağılımı çizelge 4.2'de görülmektedir.

Tip 1 diyabetli kız ve erkek olguların günlük insülin dozları, son bir yıl HbA1c ortalamaları, diyabet etki indeksi, L2-4 BMD ve FB-BMD değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.3). Bu olguların diğer laboratuvar bulguları arasında da anlamlı farklılık yoktu.

Her iki cinsiyette de üçer olgu yeni tanı (son üç ay içinde tanı alan) idi. Yeni tanı olguların BMD değerleri (L2-4 BMD: 0.611 ± 0.130 g/cm², FB-BMD: 0.709 ± 0.115 g/cm²) ve kemik döngü belirteçlerinin düzeyleri tip 1 diyabetli diğer olgulardan anlamlı olarak farklı bulunmadı ($p < 0.05$).

Çizelge 4.2: Tip 1 diyabetli kız ve erkek olguların HbA1c (son bir yıl ortalaması) düzeyleri ve diyabet sürelerine göre dağılımı

	Kız (n)	Erkek (n)	Toplam (n, %)
HbA1c (%)			
≤8.0	13	9	22 (38)
8.1-10	8	10	18 (31)
>10	8	10	18 (31)
Diyabet süresi (yıl)			
<5	19	17	36 (62)
5-10	6	10	16 (28)
>10	4	2	6 (10)

Çizelge 4.3: Tip 1 diyabetli kız ve erkek olguların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), HbA1c, diyabet etki indeksi ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Kız (n: 29)	Erkek (n: 29)	p
Yaş (yıl)	11.9 ± 3.4	11.6 ± 3.0	0.710
BMI (kg/m ²)	18.5 ± 3.9	18.0 ± 1.9	0.487
İnsulin dozu (U/kg/gün)	0.86 ± 0.33	0.89 ± 0.29	0.737
HbA1c (%)	8.8 ± 1.9	9.4 ± 1.8	0.246
Diyabet etki indeksi	42.8 ± 45.4	41.2 ± 33.4	0.878
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.734 ± 0.200	0.661 ± 0.146	0.121
FB-BMD (g/cm ²)	0.722 ± 0.164	0.765 ± 0.132	0.272

*p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

Kronik komplikasyonu olan altı olgunun dördü pubertal kız (üçünde polinöropati, birinde mikroalbuminüri vardı), ikisi pubertal erkek (birinde polinöropati, birinde mikroalbuminüri vardı) idi. Bu altı olgunun ortalama L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri sırasıyla $0.797 \pm 0.114 \text{ g/cm}^2$ ve $0.777 \pm 0.072 \text{ g/cm}^2$ idi ve komplikasyonu olmayan olgulardan anlamlı farklılığı yoktu.

Çizelge 4.4'de tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri görülmektedir. Cinsiyet ve pubertal gelişimlerine

bakılmaksızın yaşları ve antropometrik değerleri benzer olan tip 1 diyabetli ve kontrol olguların L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, tip 1 diyabetli olgularda serum Ca ve iPTH düzeyleri anlamlı olarak düşük, 25OHD₃ düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05), (Çizelge 4.4). Kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin (p= 0.000) ve PINP (p= 0.000) düzeyleri tip 1 diyabetli olgularda anlamlı olarak düşük, kemik yıkım belirteçlerinden idrar Ca/C_ı oranı ise (p= 0.046) anlamlı olarak yüksek bulundu .

Çizelge 4.4: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Hasta (n: 58)	Kontrol (n:44)	p
Yaş (yıl)	11.7 ± 3.1	10.8 ± 3.2	0.157
BoySDS	-0.24 ± 0.93	0.34 ± 0.93	0.068
Ağırlık (kg)	39.5 ± 13.9	39.1 ± 14.4	0.901
BMI (kg/m ²)	18.3 ± 3.1	17.8 ± 3.0	0.478
25OHD ₃ (ng/ml)*	74.9 ± 42.0	58.6 ± 27.3	0.020
Kalsiyum (mg/dl)*	9.4 ± 0.5	9.7 ± 0.4	0.002
Fosfor (mg/dl)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.6	0.061
Magnezyum (mg/dl)	1.9 ± 0.3	1.9 ± 1.1	0.657
ST4 (ng/dl)	1.25 ± 0.19	1.39 ± 0.45	0.053
iPTH*	35.5 ± 16.5	52.6 ± 29.5	0.000
ALP (U/L)	506.9 ± 200.5	507.6 ± 186.9	0.987
Osteokalsin (ng/ml)*	69.7 ± 39.0	127.8 ± 59.4	0.000
PINP (µg/l)*	356.2 ± 167.3	511.3 ± 206.5	0.000
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	461.9 ± 315.2	447.5 ± 274.9	0.810
İdrar Ca/C _ı *	0.11 ± 0.12	0.07 ± 0.06	0.046
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.698 ± 0.178	0.669 ± 0.192	0.431
FB-BMD (g/cm ²)	0.743 ± 0.147	0.744 ± 0.170	0.981

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çizelge 4.5: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki kız olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Hasta (n: 29)	Kontrol (n:23)	p
Yaş (yıl)	11.9 ± 3.4	10.5 ± 3.2	0.149
BoysDS	-0.21 ± 0.85	0.21 ± 0.95	0.102
Ağırlık (kg)	40.1 ± 15.8	36.7 ± 14.4	0.431
BMI (kg/m ²)	18.6 ± 3.9	17.7 ± 3.4	0.410
25OHD ₃ (ng/ml)*	72.2 ± 43.1	53.8 ± 17.8	0.045
Kalsiyum (mg/dl)*	9.4 ± 0.6	9.6 ± 0.4	0.048
Fosfor (mg/dl)	4.7 ± 0.6	4.8 ± 0.5	0.476
Magnezyum (mg/dl)	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.1	0.947
Estradiol (pg/ml)	43.2 ± 42.9	23.8 ± 24.9	0.121
ST4 (ng/dl)	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.061
iPTH*	35.2 ± 14.4	46.3 ± 25.9	0.047
ALP (U/L)	444.7 ± 203.9	462.8 ± 161.4	0.734
Osteokalsin (ng/ml)*	65.9 ± 28.8	106.7 ± 41.4	0.000
PINP (µg/l)*	327.3 ± 193.2	449.1 ± 206.9	0.000
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	419.2 ± 348.6	379.6 ± 188.2	0.632
İdrar Ca/Cr	0.09 ± 0.08	0.07 ± 0.04	0.253
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.734 ± 0.200	0.678 ± 0.229	0.352
FB-BMD (g/cm ²)	0.722 ± 0.160	0.701 ± 0.181	0.664

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tüm olgular cinsiyet durumlarına göre karşılaştırıldığında; tip 1 diyabetli kızlarda serum Ca, iPTH, osteokalsin ve PINP düzeyleri anlamlı olarak düşük, 25OHD₃ düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Çizelge 4.5'te tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki kız olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri görülmektedir.

Çizelge 4.6'da tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki erkek olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri görülmektedir. Tip 1 diyabetli erkek olgularda serum Ca, iPTH, osteokalsin ve PINP düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Serum 25OHD₃ düzeyleri ise yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki erkek olguların klinik, biyokimyasal ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Hasta (n: 29)	Kontrol (n:21)	p
Yaş (yıl)	11.6 ± 2.9	11.1 ± 3.2	0.632
BoysDS	-0.26 ± 1.01	0.47 ± 0.91	0.083
Ağırlık (kg)	38.8 ± 11.9	41.7 ± 14.3	0.440
BMI (kg/m ²)	18.0 ± 1.9	18.0 ± 2.6	0.989
25OHD ₃ (ng/ml)	77.8 ± 41.5	63.6 ± 34.3	0.205
Kalsiyum (mg/dl)*	9.4 ± 0.5	9.7 ± 0.4	0.020
Fosfor (mg/dl)	4.7 ± 0.5	5.0 ± 0.6	0.051
Magnezyum (mg/dl)	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.1	0.534
Testosteron (ng/ml)	1.6 ± 2.1	2.0 ± 2.1	0.463
ST4 (ng/dl)	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.2	0.237
iPTH*	35.9 ± 18.5	59.2 ± 32.2	0.002
ALP (U/L)	569.1 ± 179.6	554.5 ± 203.7	0.790
Osteokalsin (ng/ml)*	73.5 ± 47.3	149.9 ± 67.9	0.000
PINP (µg/l)*	383.7 ± 137.2	570.6 ± 192.6	0.001
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	504.7 ± 277.4	518.6 ± 333.5	0.874
İdrar Ca/Cr	0.13 ± 0.15	0.07 ± 0.08	0.100
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.661 ± 0.146	0.659 ± 0.147	0.963
FB-BMD (g/cm ²)	0.765 ± 0.131	0.790 ± 0.149	0.528

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çizelge 4.7, 4.8, 4.9 ve 4.10'da tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal ve pubertal kız ve erkek olguların klinik, biyokimyasal verileri ile L2-4 BMD ve FB-BMD sonuçları görülmektedir.

Çizelge 4.7: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal kızların klinik, biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Prepubertal		p
	Hasta (n:11)	Kontrol (n:10)	
Yaş (yıl)	8.3 ± 1.5	7.8 ± 1.0	0.375
BoySDS	-0.35 ± 0.99	0.40 ± 1.21	0.145
Ağırlık (kg)	24.6 ± 3.1	25.9 ± 5.2	0.483
BMI (kg/m ²)	15.8 ± 1.2	15.8 ± 2.1	0.942
HbA1c (%)	8.2 ± 1.3	-	-
İnsulin dozu (Ü/kg/gün)	0.72 ± 0.15	-	-
Estradiol (pg/ml)	10.6 ± 4.8	9.8 ± 3.6	0.079
25OHD ₃ (ng/ml)	76.7 ± 37.5	59.2 ± 19.9	0.224
Kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.5	9.6 ± 0.3	0.366
Fosfor (mg/dl)	4.9 ± 0.5	5.1 ± 0.2	0.263
Magnezyum (mg/dl)	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.1	0.535
iPTH	33.5 ± 16.4	38.7 ± 7.5	0.389
SI4 (ng/dl)	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.653
ALP (U/L)	484.1 ± 141.2	491.1 ± 114.4	0.906
Osteokalsin (ng/ml)*	81.6 ± 35.5	132.5 ± 22.3	0.002
PINP (µg/l)	453.4 ± 191.4	512.5 ± 147.3	0.496
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	451.9 ± 395.9	445.9 ± 177.2	0.967
İdrar Ca/Cr	0.09 ± 0.10	0.07 ± 0.05	0.477
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.549 ± 0.061	0.530 ± 0.067	0.525
FB-BMD (g/cm ²)	0.590 ± 0.093	0.578 ± 0.041	0.713

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal kızlar arasında, serum osteokalsin düzeylerindeki düşüklük dışında tüm değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.8: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal erkeklerin klinik, biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Prepubertal		p
	Hasta (n: 15)	Kontrol (n:10)	
Yaş (yıl)	9.3 ± 2.0	8.4 ± 2.2	0.298
BoySDS	-0.03 ± 0.9	0.3 ± 0.9	0.485
Ağırlık (kg)	30.2 ± 4.7	30.2 ± 9.2	0.988
BMI (kg/m ²)	16.9 ± 1.2	16.8 ± 3.0	0.878
HbA1c (%)	9.1 ± 1.9	-	-
İnsulin dozu (Ü/kg/gün)	0.76 ± 0.26	-	-
Testosteron (ng/ml)	0.17 ± 0.24	0.15 ± 0.17	0.856
25OHD ₃ (ng/ml)	78.5 ± 42.7	67.9 ± 43.1	0.551
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 ± 0.6	9.6 ± 0.4	0.269
Fosfor (mg/dl)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.4	0.119
Magnezyum (mg/dl)	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.1	0.495
iPTH*	31.4 ± 16.5	52.6 ± 15.0	0.004
SI4 (ng/dl)	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.1	0.312
ALP (U/L)	547.3 ± 99.7	471.6 ± 143.7	0.132
Osteokalsin (ng/ml)*	69.1 ± 32.3	107.9 ± 27.2	0.005
PINP (µg/l)	397.2 ± 127.9	507.9 ± 126.8	0.061
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	519.9 ± 266.5	583.5 ± 310.3	0.589
İdrar Ca/Cr	0.12 ± 0.12	0.09 ± 0.10	0.510
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.560 ± 0.068	0.569 ± 0.063	0.732
FB-BMD (g/cm ²)	0.685 ± 0.076	0.718 ± 0.103	0.375

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal erkekler arasında ise, serum iPTH ve osteokalsin düzeylerindeki düşüklük dışında tüm değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.9: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal kızların klinik ve biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Pubertal		p
	Hasta (n:18)	Kontrol (n:13)	
Yaş (yıl)	14.0 ± 2.1	12.6 ± 2.6	0.12
BoySDS	-0.12 ± 0.77	0.08 ± 0.75	0.465
Ağırlık (kg)	49.9 ± 12.3	44.2 ± 13.9	0.260
BMI (kg/m ²)	20.3 ± 4.1	19.0 ± 3.6	0.366
HbA1c (%)	9.2 ± 2.1	-	-
İnsulin dozu (Ü/kg/gün)	0.95 ± 0.38	-	-
Estradiol (pg/ml)	56.5 ± 60.9	33.5 ± 28.9	0.219
25OHD ₃ (ng/ml)	69.4 ± 47.0	50.2 ± 16.0	0.121
Kalsiyum (mg/dl)	9.3 ± 0.6	9.6 ± 0.4	0.106
Fosfor (mg/dl)	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.6	0.877
Magnezyum (mg/dl)	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.1	0.872
iPTH	36.3 ± 13.4	51.6 ± 32.5	0.082
ST4 (ng/dl)	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.358
ALP (U/L)	420.7 ± 234.9	443.2 ± 189.3	0.778
Osteokalsin (ng/ml)*	56.4 ± 19.4	88.9 ± 42.7	0.008
PINP (µg/l)	264.2 ± 166.3	397.3 ± 239.5	0.115
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	399.2 ± 326.7	333.7 ± 188.2	0.522
İdrar Ca/Cr	0.08 ± 0.07	0.06 ± 0.04	0.368
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.847 ± 0.167	0.792 ± 0.247	0.457
FB-BMD (g/cm ²)	0.802 ± 0.138	0.795 ± 0.191	0.912

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal kızlar arasında, serum osteokalsin düzeylerindeki düşüklük dışında tüm değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.9). Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal erkekler arasında ise, serum Ca, osteokalsin ve PINP düzeylerindeki düşüklük

anlamli bulundu, diğ er değ işkenler arasında anlamli farklılık saptanmadı (Çizelge 4.10).

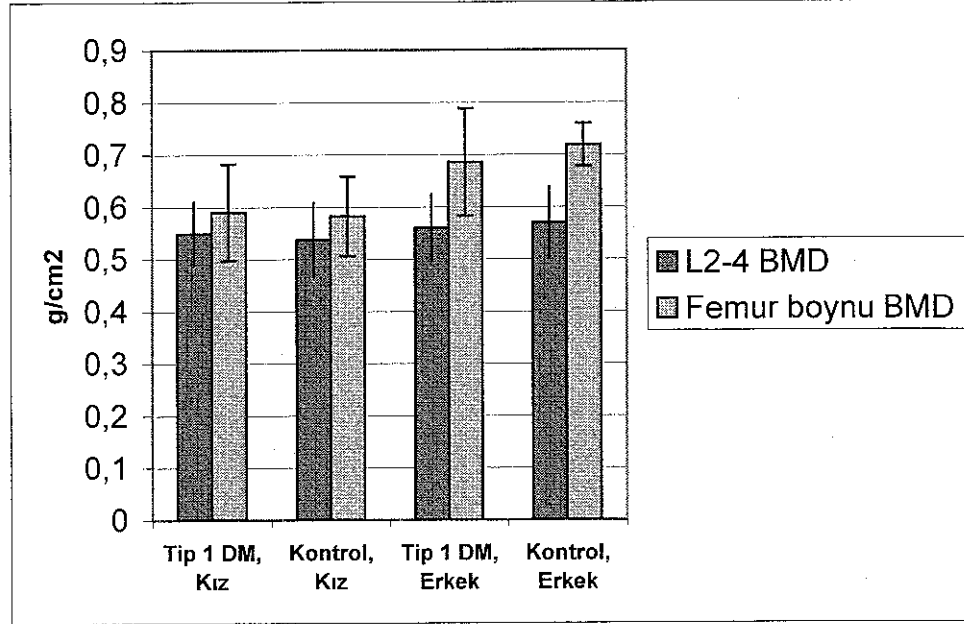
Çizelge 4.10: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal erkeklerin klinik ve biyokimyasal özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Pubertal		p
	Hasta (n:14)	Kontrol (n:11)	
Yaş (yıl)	13.9 ± 1.7	13.6 ± 1.5	0.588
BoySDS	-0.51 ± 1.05	0.64 ± 0.85	0.072
Ağırlık (kg)	47.9 ± 10.5	51.1 ± 10.3	0.451
BMI (kg/m ²)	19.2 ± 1.9	19.0 ± 1.7	0.843
HbA1c (%)	9.7 ± 1.7	-	-
İnsulin dozu (Ü/kg/gün)	1.02 ± 0.27	-	-
Testosteron (ng/ml)	3.0 ± 2.3	3.7 ± 1.6	0.358
25OHD ₃ (ng/ml)	77.1 ± 42.0	59.7 ± 25.5	0.237
Kalsiyum (mg/dl)*	9.4 ± 0.5	9.8 ± 0.4	0.035
Fosfor (mg/dl)	4.8 ± 0.5	5.1 ± 0.7	0.205
Magnezyum (mg/dl)	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.1	0.930
iPTH	40.7 ± 19.9	65.2 ± 42.2	0.066
ST4 (ng/dl)	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.063
ALP (U/L)	592.5 ± 240.1	629.9 ± 226.5	0.696
Osteokalsin (ng/ml)*	78.2 ± 60.5	188.1 ± 72.0	0.000
PINP (µg/l)*	370.3 ± 150.9	627.5 ± 228.5	0.005
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	488.5 ± 297.9	459.6 ± 357.5	0.827
İdrar Ca/Cr	0.13 ± 0.18	0.04 ± 0.04	0.134
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.763 ± 0.132	0.741 ± 0.154	0.709
FB-BMD (g/cm ²)	0.844 ± 0.129	0.855 ± 0.157	0.841

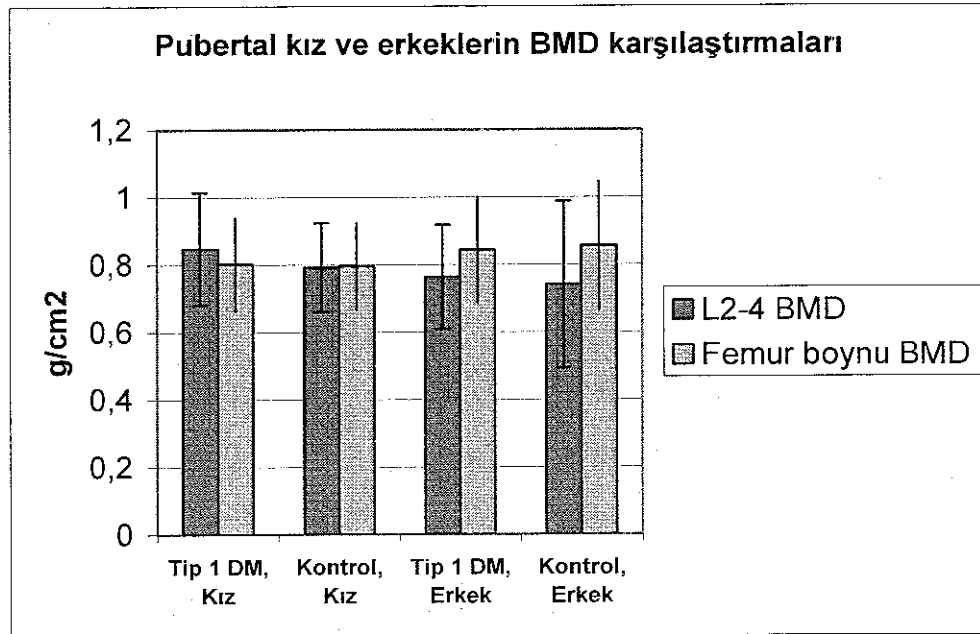
*p<0.05 istatistiksel olarak anlamli

Şekil 4.1 ve 4.2'de hasta ve kontrol grubundaki prepubertal ve pubertal kız ve erkek olguların L2-4 BMD ve FB-BMD karşılaştırmaları görülmektedir.

Şekil 4.1: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki prepubertal kız ve erkek olguların L2-4 ve femur boynu BMD (FB-BMD) karşılaştırmaları.

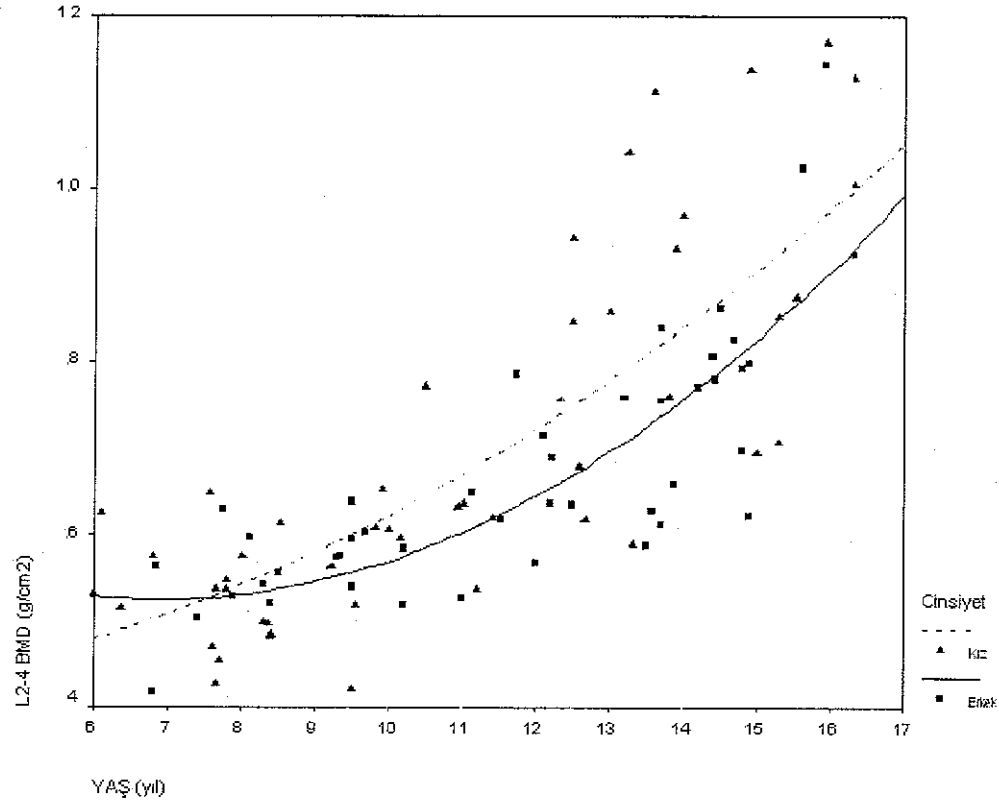


Şekil 4.2: Tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki pubertal kız ve erkek olguların L2-4 ve femur boynu BMD (FB-BMD) karşılaştırmaları.

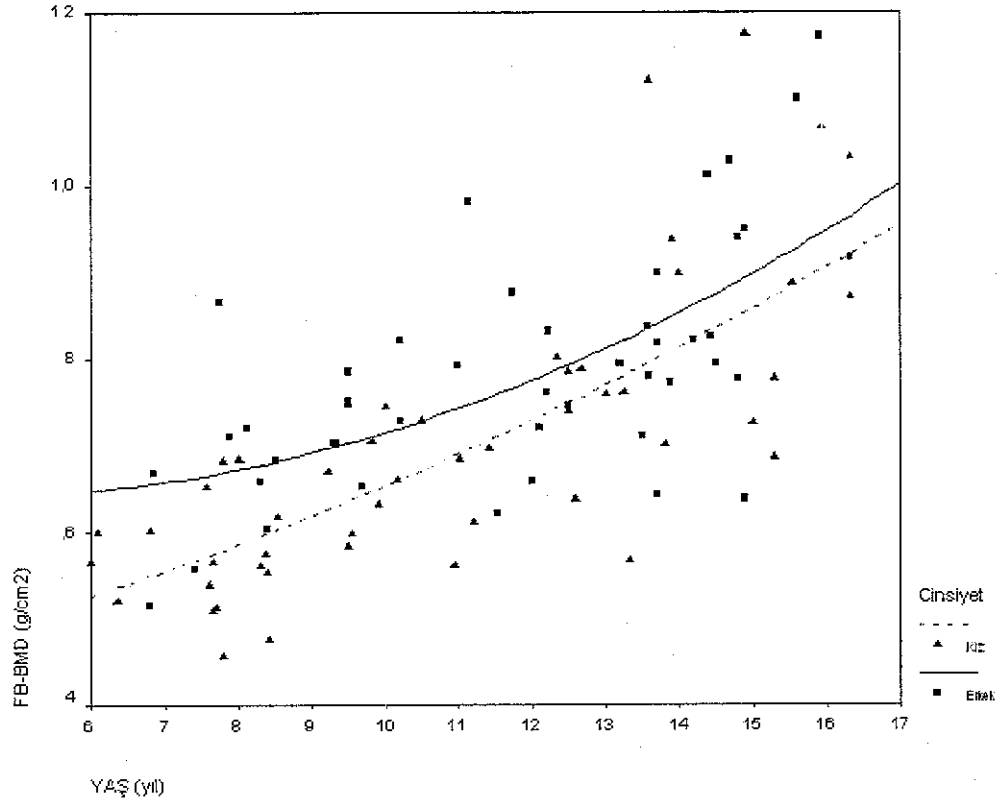


Şekil 4.3 ve 4.4'de tüm kız ve erkek olguların L2-4 BMD ve FB-BMD değerlerinin dağılımı, şekil 4.5'de tüm olguların PINP değerlerinin dağılımı, şekil 4.6'da tüm olguların osteokalsin değerlerinin dağılımı görülmektedir.

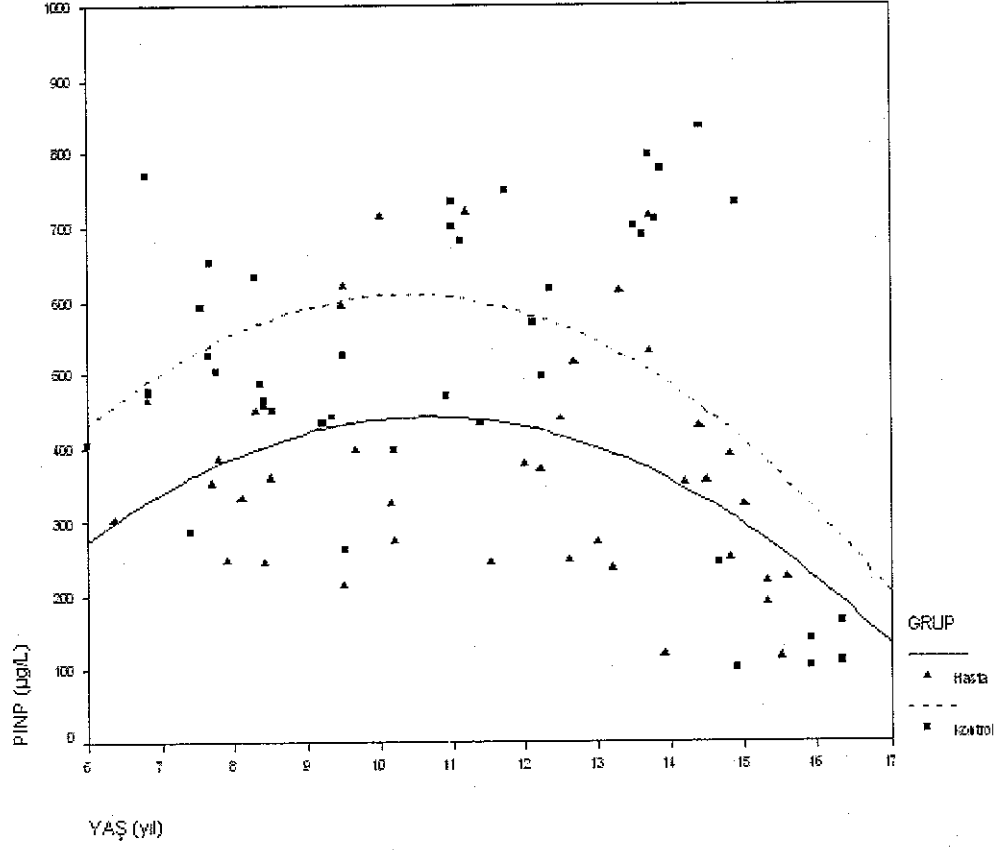
Şekil 4.3: Tüm olguların kız ve erkek cinsiyete göre L2-4 BMD değerlerinin dağılımı.



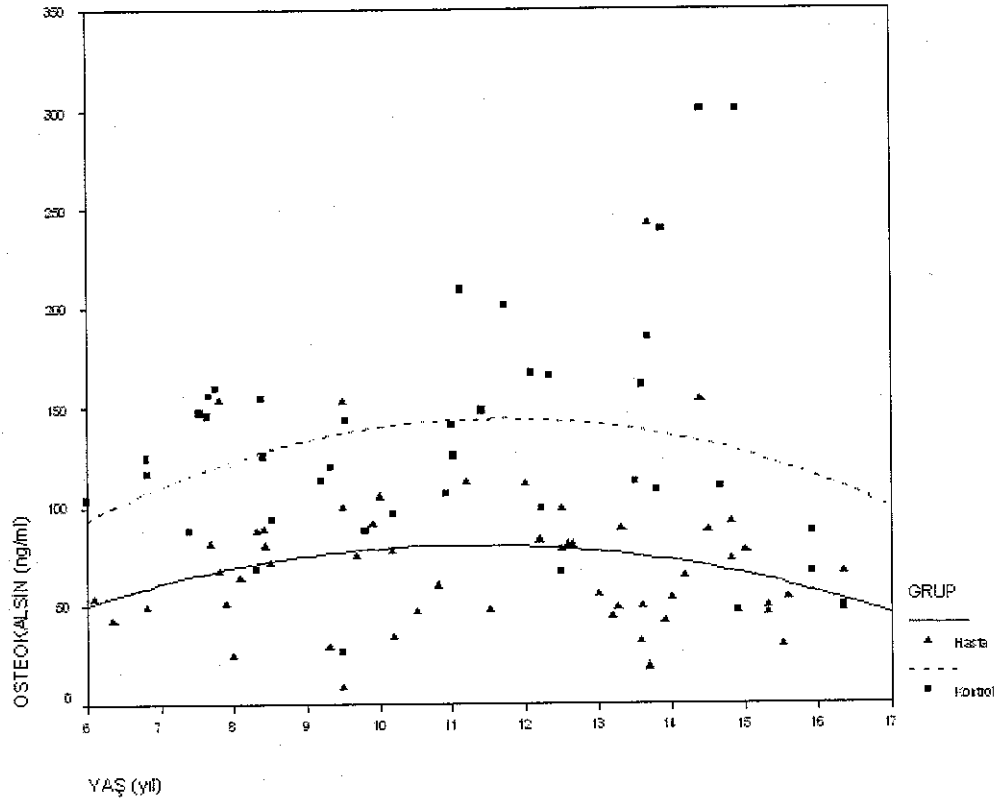
Şekil 4.4: Tüm olguların kız ve erkek cinsiyete göre femur boynu BMD (FB-BMD) değerlerinin dağılımı.



Şekil 4.5: Hasta ve kontrol olguların serum tip 1 prokollajenin aminoterminal propeptidi (PINP) değerlerinin dağılımı.



Şekil 4.6: Hasta ve kontrol olguların osteokalsin değerlerinin dağılımı.



Tip 1 diyabetli ve kontrol olgular pubertal durumları ve cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında, tüm gruplarda L2-4 BMD ile FB-BMD ve BMI arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Kız olgularda BMD ölçümleri ile östrojen düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamakla birlikte, erkek olgularda testosteron düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca, tip 1 diyabetli kız olgularda, sadece prepubertal grupta FB-BMD ile PINP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r= 0.86$, $p= 0.01$). Tip 1 diyabetli erkek olguların hiçbirinde BMD değerleri ile kemik yapım ve yıkım belirteçlerinden herhangi biri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ayrıca serum 25OHD₃, Ca, iPTH, osteokalsin, PINP, idrar Ntx ve Ca/Cr oranı ile hastalık süresi, son bir yıl HbA1c ve diyabet etki indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çizelge 4.11: Metabolik kontrol durumu iyi, orta ve kötü olan tip 1 diyabetli olguların klinik, laboratuvar özellikleri ve DEXA verileri (ort ± SD).

	Metabolik Kontrol Durumu⊗		
	İyi (n:22)	Orta (n:18)	Kötü (n:18)
Yaş (yıl)	10.8 ± 3.5	11.6 ± 3.2	12.9 ± 2.3
ALP (U/L)	475.3 ± 205.0	497.4 ± 167.6	555.1 ± 225.9
Osteokalsin (ng/ml)	68.8 ± 48.4*	81.2 ± 37.4*	59.4 ± 23.8*
PINP (µg/l)	310.9 ± 166.9*	404.8 ± 193.9	364.8 ± 106.9*
İdrar Ntx (nM BCE/mM Creat)	442.6 ± 355.4	527.7 ± 339.3	419.8 ± 234.5
İdrar Ca/kreatinin	0.11 ± 0.16	0.09 ± 0.07	0.12 ± 0.12
L2-4 BMD (g/cm ²)	0.693 ± 0.201	0.660 ± 0.148	0.743 ± 0.177
FB-BMD (g/cm ²)	0.722 ± 0.166	0.722 ± 0.124	0.788 ± 0.141

⊗Gruplar arası kıyaslamalarda tüm değişkenler için p>0.05

*Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0.05 (kontrol grubunun bulguları çizelge 4.4'de verilmiştir)

Çizelge 4.11'de metabolik kontrol durumu iyi, orta ve kötü olan tip 1 diyabetli olguların klinik, laboratuvar özellikleri ve DEXA verileri görülmektedir. İyi, orta ve kötü metabolik kontrolü olan tip 1 diyabetli olgularımızın yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu olguların L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gibi, serum PINP, osteokalsin, ALP, İdrar Ntx ve Ca/Cr değerleri de gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi (Çizelge 4.11). Ayrıca metabolik kontrol durumu ve hastalık süresi ile serum Ca düzeyi ve idrar Ca/Cr oranı arasında anlamlı bir korelasyon da saptanmadı.

İyi, orta ve kötü metabolik kontrolü olan tip 1 diyabetli olgular ile kontrol grubu olguları kıyaslandığında; L2-4 BMD, FB-BMD, idrar Ca/Cr oranı ve Ntx, serum ALP değerleri farklı bulunmadı. İyi ve kötü metabolik kontrolü olan tip 1 diyabetli olgularda serum PINP ve osteokalsin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Metabolik kontrolü orta derecede olan olgularda ise sadece serum osteokalsin değeri anlamlı olarak düşüktü (Çizelge 4.11).

5. TARTIŞMA

Osteoporoz yaşlanan erişkinlerin hastalığı olmakla beraber, doruk kemik kütesine pubertal dönemde erişilmesi osteoporozdan korunmanın bu yaşlarda başlaması gerektiğini göstermektedir. Özellikle kemik için potansiyel zararları olabilecek kronik hastalığa sahip genç insanların kemik hastalığı açısından taranmaları, yüksek risk taşıyan olgularda osteoporozun önlenmesi veya erken tedavisi için kritik önem taşımaktadır. Çocukluk yaş grubunda en sık görülen endokrin sistem hastalığı olan tip 1 diyabetin de kemik döngüsü ve mineralizasyon üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Ancak diyabetik osteopeninin patogenezi bütünüyle anlayamamıştır. Azalmış kemik yapım ve yıkımının olduğu düşük kemik döngüsü veya kemik yıkımının fazla olduğu yüksek döngü durumu, başka bir deyişle kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasındaki dengesizlik diyabetik olgularda altta yatan patojenik mekanizma olabilir (44,71,72). Patofizyolojinin daha iyi anlaşılması koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar açısından önemli bir gereksinimdir.

Tip 1 diyabetli olgularda yapılan çeşitli çalışmalarda kemik kütesinin azaldığı ve tip 1 diyabetli erişkinlerde anlamlı osteopeni sıklığının %18-54, artmış göreceli kırık riskinin 2.9-3.57 olduğu bildirilmektedir (39,43,44). Kemink ve ark. (44) komplikasyonsuz erişkin tip 1 diyabetli 35 olguda DEXA ile BMD ölçümü yaparak femur boynu ve/veya lomber vertebral osteopeni sıklığını erkeklerde %67, kadınlarda %57 olarak saptamışlardır. Kayath ve ark. nin (73) tip 1 diyabetli 90 erişkin hastayı içeren kesitsel çalışmalarında osteopeni prevalansı %34 olarak bulunmuştur.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda BMD ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Tip 1 diyabette BMD'nin azaldığını rapor eden çalışmaların (74-76) yanı sıra, BMD'nin normal sınırlar içinde kalmasına rağmen kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunduğu veya herhangi bir değişikliğin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (71,77-81). Çalışma kurgusunda ve kemik kütle ölçüm tekniğindeki farklılıklar, farklı vücut ağırlığındaki hastaların seçilmesi, hastalığın süresi, tedavi çeşidi ve komplikasyonların varlığı gibi faktörler olasılıkla farklı sonuçların oluşmasında rol oynamaktadır.

Çalışmamızda, çocuk ve adölesanlarda DEXA ile ölçülen L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri diyabetik olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Cinsiyetin yanı sıra pubertal durumları da göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, tip 1 diyabetli prepubertal ve pubertal kız ve erkek olguların benzer pubertal evredeki kontrol olgulara göre, BMD değerleri bakımından yine anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca tip 1 diyabetli kızlarda östrojen düzeyleri ile BMD arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Erkek olgularda ise testosteron düzeyleri ile BMD arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Diyabette kemik kütle kaybının başlama zamanı konusunda da bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar BMD ile diyabet süresi arasında negatif ilişki saptarken (54,71,73,82), bazılarında bu ilişki gözlenmemiştir (74,83,84). Çalışmamızda, tip 1 diyabetli ve kontrol grubu olgularımızda BMD değerleri farklı bulunmadığı gibi, BMD ile hastalık süresi arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ayrıca yeni tanılı olgularımızın sayısı az olmakla birlikte, BMD değerlerinin diğer olgulardan farklı bulunmaması kemik kütledeki olumsuz etkilenmenin zaman içinde artmadığı görüşünü desteklemektedir. McNair ve ark.nın (85) tip 1 diyabetli 7-70 yaş arasındaki 215 olguda yaptıkları prospektif çalışmada, BMD'deki azalmanın tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde gerçekleştiği ve daha sonra %10'luk bir azalma ile sabitlendiği görülmüştür. Kayath ve ark (73) kesitsel çalışmalarında kemik kütledeki kaybın hastalık süresi, metabolik kontrol ve kronik komplikasyon varlığı ile ilişkili olduğunu ifade ederken, aynı yazarlar daha sonra 1998 yılında rapor ettikleri prospektif çalışmalarında (86), spinal BMD ile hastalık süresi veya metabolik kontrol arasında korelasyon olmadığını ve kötü metabolik kontrolü ve kronik komplikasyonları olan hastaların çoğu da dahil olmak üzere BMD'nin zaman içinde sabit kaldığını gözlemlemişler ve bunu tip 1 diyabette kemik kütle kaybının hastalığın erken evrelerinde ortaya çıktığı ve olumsuz etkilenmenin en çok doruk kemik kütlelerinin olduğu kritik dönemde gerçekleştiği şeklinde yorumlamışlardır. Buna karşın Valerio ve ark. (54) ortalama yaşları 13 yıl olan tip 1 diyabetli 25 adölesanda DEXA ile ölçülen lomber BMD Z skoru ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon bulmuş, böylece BMD'deki anormalliğin giderek kötüleşebileceğini öne sürmüşlerdir.

Varolan çalışmaların çoğu uzun süreli diyabeti olanlara odaklanmıştır. Akut başlangıç semptomları ile erişkin dönemde (20-39 yaş) tip 1 diyabet tanısı alan 32 olguluk bir çalışmada, tanı sırasında DEXA çekilen 12 olguda lomber, 14 olguda femoral osteopeni olduğu görülerek kemik hastalığının tanı sırasında var olduğu ve hem trabeküler, hem de kortikal kemiği kapsadığı öne sürülmüştür (87). Tanı döneminde saptanan osteopeni, hastalık süresi ve metabolik kontrol derecesinin kemik kütlesi üzerindeki olası olumsuz etkilerini dışlarken, hastalığın klinik başlangıcından yıllar önce başlayan hücre yıkımı ve insülinopeninin kemik değişikliklerinden sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (88).

Diyabetik osteopenide kemik kütlesindeki kaybın metabolik kontrolle ilişkisi olduğunu rapor eden çalışmaların yanında (73,75,83), aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (78,79,86). Çalışmamızda, olguların son bir yıl HbA1c ortalaması ile hem L2-4 BMD, hem de FB-BMD değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Metabolik izlem ölçütü olarak diyabet etki indeksi alındığında, BMD ile yine anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Olgularımızın üçte ikisinden fazlasında son bir yıl ort HbA1c değerlerinin %10'un altında olması Moyer-Mileur ve ark.nın (48) ileri sürdüğü gibi, metabolik bozukluğun osteopenik etki yaratamayacak güçte olduğunu düşündürse de; iyi, orta ve kötü metabolik kontrolü olan olguların BMD değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış olması metabolik kontrolle BMD ilişkisinin olgularımız için geçerli olmadığını göstermektedir. Hui ve ark. (89) çoğu çocuklardan oluşan tip 1 diyabetli 69 olgunun BMD'sinde metabolik kontrolle ilişkili olmayan bir azalma saptamıştır. İzmir bölgesinde, yaşları 11 ile 16 yıl arasında değişen tip 1 diyabetli 30 çocukta yapılan bir çalışmada, DPA ile bakılan L2-4 BMD ve osteokalsin düzeyleri diyabetik çocuklarda kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, hastalık süresi ve metabolik kontrol ile BMD arasında korelasyon saptanmamıştır (78). BMD üzerinde kötü metabolik kontrolün etkisi başka yazarlarca da dışlanmıştır (71,74,81,89-91). Liu ve ark. (84) BMD ile metabolik kontrol ve hastalık süresi arasında ilişki bulamamış olmalarını HbA1c'nin sadece kısa süreli glisemik kontrolü yansıttığı, gruplarının nispeten yeni tanı ve komplikasyonu az olan diyabetlilerden oluştuğu gerekçeleriyle açıklamaya çalışmışlardır. Moyer-Mileur ve ark. (48) da BMD ile metabolik kontrol arasında negatif bir ilişki

bulmamış ve hastalarının çoğunun HbA1c'lerinin %5.9 ile 10.9 arasında değişmesinin ve %11'in üstünde hiç olgu bulunmamasının, yani varolan iyi metabolik kontrolün bu ilişkinin ortaya çıkmasını engellemiş olabileceğini düşünmüşlerdir. Lettgen ve ark (80) ise diyabetik çocuk ve adölesanlarda periferel kantitatif komputize tomografi ile ölçtükleri trabeküler, kortikal ve total kemik yoğunluğunda azalma gözlemlemiş ve trabeküler kemik yoğunluğu ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyi arasında negatif bir ilişki saptamışlardır. Bu çelişkili sonuçlarda, bazı yazarların metabolik kontrol göstergesi olarak sadece son HbA1c değerini almaları etkili olabilir. Valerio ve ark (54) adölesanlarda lomber BMD Z skoru ile son ve tüm izlem boyu HbA1c değeri arasında anlamlı korelasyon gözlememiş, BMD ile diyabet etki indeksi arasında ise anlamlı negatif korelasyon bularak uzayan kötü metabolik kontrolün kemik kütle oluşumunu etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. Roe ve ark (79) tip 1 diyabetli 5-19 yaş arasındaki 48 olguda, kantitatif komputize tomografi ile kortikal BMD'de hafif, fakat anlamlı düşüklük saptamış, trabeküler kemikte ise diyabetikler ile kontroller arasında fark bulamamıştır. Ayrıca kortikal kemik kaybı ile cinsiyet, yaş, metabolik kontrol derecesi ve hastalık süresi arasında da ilişki bulunmamıştır. Yazarlar nefropati, nöropati, retinopati veya ketoasidozisi olan olguları çalışmalarına almamış, böylece ağır komplikasyonlu ve çok kötü kontrollü diyabetiklerde oluşabilecek kemik kayıplarını dışlayamamışlardır. Liu ve ark (84) 20 yaş altındaki ve üstündeki tip 1 diyabetli ve aynı yaşlardaki diyabetli olmayan kadınlarda DEXA ile BMD ölçümleri yaparak hastalık süresi, metabolik kontrol ve kemik metabolizma belirteçleri ile ilişkisini değerlendirmiştir. Sonuçta 20-37 yaşındaki diyabetiklerde aynı yaştaki kontrollere göre BMD'nin daha düşük olduğunu, BMD ile metabolik kontrol veya diyabet süresi arasında bir ilişki olmadığını ve tip 1 diyabette metabolik kontrolün kemik kaybının başlamasında önemli rol oynamadığını öne sürmüşlerdir. Ortalama yaşları 30 yıl olan tip 1 diyabetli 94 olguda yapılan bir çalışmada, osteopeninin sık görülen bir komplikasyon olduğu, hastalık süresi, beslenme durumu, mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve ağırlığı ile ilişkili bulunduğu, buna karşın son bir yılın HbA1c ortalaması ile değerlendirilen metabolik kontrol derecesi ile BMD arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (82).

Tip 1 diyabette gözlenen düşük BMD'yi açıklamaya yönelik spekülasyonlar kronik insulin eksikliğine de odaklanmaktadır. Kemink ve ark (44) erişkinlerde ve Heap ve ark (83) adölesan tip 1 diyabetli olgularda raporladığı gibi çalışmamızda da, insulin dozu ile BMD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diyabetik olgularda yapılan histolojik ve enzimatik çalışmalarda osteoblast sayı ve fonksiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (92,93). Osteoblastlar replikasyon ve aktivitelerini uyaran insulin ve IGF-1 reseptörlerine sahiptir (94). Bu etkiler için gerekli insulin miktarı bilinmemekle birlikte, prelinik diyabet evresinde normalin altındaki insülin konsantrasyonları büyük olasılıkla yetersizdir. Osteopeninin tip 1 diyabetin başlangıç döneminde de var olduğunun gösterilmesi patojenik mekanizmanın aşikar diyabetin ortaya çıkmasından önce de işlevsel olduğunu düşündürmektedir (87).

Aksial iskelette osteopeninin geç bir bulgu olarak ortaya çıkması nedeniyle, diyabetik osteopeninin mikroanjiopatik geç komplikasyonların varlığı ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır (71,73,95,96). Çalışmamızda mikroanjiopatik komplikasyonu olan olgu sayısı altı ile sınırlı olmakla birlikte bu olguların BMD değerleri kontrol olgulardan farklı bulunmamıştır. Munoz-Torres ve ark (82) proliferatif retinopati, aşikar nefropati ve otonomik nöropati gibi mikroanjiopatik komplikasyonları olan diyabetiklerde kemik kütesinin daha düşük olduğunu öne sürmüşlerdir. Clausen ve ark (97) tip 1 diyabetli 36 erkek olguda yaptıkları çalışmada, normoalbuminürik ve normal böbrek fonksiyonu olan hastaların normal BMD'ye sahip iken, mikroalbuminürik olgularda BMD'nin azaldığını gözlemişler ve diyabetik osteopeninin, diyabetik nefropati gelişimi sonucu azalmış kreatinin klirensi ve yüksek PTH düzeyleri ile ilişkili ilerleyici bir fenomen olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, komplikasyonu olan diyabetikler çalışma dışı bırakıldığı halde osteopeni sıklığının komplikasyonlu diyabetiklerdekine benzer olduğu da rapor edilmiştir (44). Pontuch ve ark (98) tip 1 diyabetli normoalbuminürik 18 olgu ile nefropatisi olan 8 olguyu içeren çalışmalarında, başlangıç dönem nefropatisi olan hastalarda BMD'de farklılık olmadığını, ancak kemik döngüsünün arttığını gözlemlemişlerdir.

DEXA osteoporozun değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olmakla beraber, kemiğin mikroyapısını ve geometrisini yansıtamaması nedeniyle tanısız

değeri mutlak değildir. Bu nedenle osteoporoz riski BMD ötesinde biyokimyasal kemik döngü belirteçleri bazında da değerlendirilmelidir. Çalışmamızda kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin ve PINP düzeyleri, tip 1 diyabetli olgularda kontrol olgulara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. ALP düzeyleri arasında ise fark gözlenmemiştir. Osteokalsin ve PINP düzeyleri ile hastalık süresi, son bir yıl HbA1c değerleri ve DEİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diyabetiklerde kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin düzeylerinin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (44,54,71,78,99-101). Kemik mineralizasyon sürecinde rolü olduğu düşünülen osteokalsinin azalmış olması diyabetik osteopeni patogenezinde katkıda bulunabilir. Öte yandan kemik yapım belirteçlerinden ALP ve osteokalsin düzeylerinin diyabetli olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediğine işaret eden çalışmalar da yayımlanmıştır (43,44). ALP düzeyleri diyabetik hastalarda değişken olup, farklı çalışmalarda normal, düşük veya yüksek bulunmuştur (71,73,101).

PICP düzeyleri östrojen ve IGF-1 gibi hormon düzeylerinden etkilenebildiği için kemik döngü değişikliklerinin monitorizasyonunda PINP daha özgün bir belirteçtir (52). Bu nedenle, çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda osteokalsin düzeyleri ile birlikte PINP düzeylerinin de kontrol olgulara göre anlamlı olarak azalmış bulunması, osteoblastik aktivitede ve kemik yapımında azalma olduğunu kuvvetle desteklemektedir.

Osteoblast fonksiyonları anlamlı olarak azalmış bulunan diyabetik hastalarda, glisemik kontrol sağlandıktan sonra osteoblast fonksiyonunun iyileştiği ve osteokalsin düzeylerinin normal değerlere yükseldiğini gösteren raporlar mevcuttur (71,102). Çalışmamızda serum osteokalsin düzeyleri ile HbA1c değerleri ve diyabet etki indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmamakla birlikte, Saynalp ve ark (103) ve Pedrazzoni ve ark (99) osteokalsin düzeylerinin erişkin olgularda HbA1c ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında, Miazgowski ve ark (104) erişkin tip 1 diyabetli 54 olguda serum ALP, osteokalsin ve piridinolin düzeylerini sağlıklılardan yüksek, fakat normal sınırlar içinde bulmuş, diyabet süresi, metabolik kontrol ve kronik komplikasyonların varlığı ile BMD arasında ilişki saptamamışlardır.

Tip 1 diyabetli hastalarda kemik yıkım belirteçleri birbirleriyle uyumsuz bir seyir göstermekte ve konsantrasyonları da kontrol olgularla karşılaştırıldığında normal, yüksek veya düşük bulunabilmektedir (44,54,71,105). Kemik yıkım belirteçlerinden biri olan ve Ca'un aksine diyetten etkilenmeyen idrar Ntx düzeyleri diyabetik hastalarda ölçülmüş ve değişik çalışmalarda normal (44,106) veya azalmış bulunmuştur (74,105). Çalışmamızda, tip 1 diyabetli çocuklarda idrar Ntx düzeyleri kontrol olgulara göre anlamlı farklı bulunmamıştır. Ayrıca idrar Ntx düzeyleri ile metabolik kontrol durumu ve hastalık süresi arasında arasında korelasyon da saptanmamıştır. Isaia ve ark. (107) postmenapozal diyabetli kadınlarda idrar hidrokspirolin ve Ntx düzeylerini artmış bulmakla birlikte, aynı çalışmada yine kemik yıkım belirteçlerinden olan idrar deokspiridinolin düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Kemik yıkım belirteçlerinden bir diğeri olan idrar Ca/Cr oranı, tip 1 diyabetli olgularımızda normal sınırlar içinde olmakla birlikte kontrol olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca olgularımızın serum Ca düzeyleri de normal sınırlar içinde olmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, metabolik kontrol ve hastalık süresi ile serum Ca düzeyi ve Ca/Cr oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tip 1 diyabetli olgularımızın sadece birinde çölyak hastalığı olması, olgularımızda serum Ca düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulunmasının nedeni olarak çölyak hastalığını dışlamaktadır. Tip 1 diyabetli olgularda hiperkalsiüri, hipokalsemi ve hipofosfateminin rapor edildiği çalışmalar yanında (43,47), diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında Ca ve fosfor açısından anlamlı farklılığın bulunmadığı çalışmalar da vardır (43,48). Yaşları 18 ile 75 arasında değişen 82 diyabet olgusunda kalsiyum absorpsiyonunda bozulma olmadığı gösterilmiştir (108). Araştırılan serilerde çölyak hastalığı olan olguların da varolması Ca'un azalmış absorpsiyonundan sorumlu tutulabilir (78). Bu farklı sonuçlar, çeşitli çalışmalarda farklı seçme kriterlerinin kullanılması, hasta yaşı, metabolik kontrolün derecesi ve renal komplikasyonların varolup olmadığı gibi faktörlerden de kaynaklanabilir.

Bir çok çalışmada iskelet tutulumunun patogenezinde vitamini D'nin olası rolü araştırılmıştır (44,47,48,109,110). Sonuçların çelişkili olmasına rağmen,

genelde vitamin D metabolitleri arasındaki dengenin bozulduğu görülmektedir. Çalışmamızda, 25OHD₃ düzeyleri tip 1 diyabetli olgularda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri ölçülmemiş olmakla birlikte, Ca düzeylerinin de kontrollerden daha düşük olması 25OHD₃'ün 1α hidroksilaz üzerinden aktif vitamin D formu olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümünde bir bozukluk olduğunu veya vitamin D'ye periferik direnç olasılığını akla getirmektedir. Çalışmamızda 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin ölçülmemiş olması bu konuya daha net bir açıklama getirmemizi engellemektedir. Başka çalışmalarda, diyabette vitamin D bağlayan proteinin hepatik sentezinin azalması, renal 1α hidroksilaz aktivitesinde düşüklük, vitamin D reseptör konsantrasyonunun azalması sonucu periferik vitamin D direnci gibi değişiklikler tanımlanmıştır (43,112). Çoğu raporda serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri düşük bulunmakla birlikte (47,109,110), 25OHD₃ düzeyleri genellikle normal olarak bildirilmiştir (109,110). Kemink ve ark (44) diyabetli erişkinlerde, serum Ca, PTH, idrar Ca atımı, serum 25OHD₃ ve 1,25(OH)₂D₃ düzeylerini kontrol olgulardan farklı bulmamışlardır. Sonuçlardaki farklılıklar, kullanılan yöntem ve hipovitaminosis tanımı için kullanılan değerlerin farklı olması ve vitamin D sentezindeki fizyolojik mevsimsel değişiklik gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Mg düzeyleri kontrol olgulardan farklı bulunmamakla birlikte, tip 1 diyabetli olgularda Mg düzeyinin azaldığı da bildirilmiştir. Mg eksikliğinde PTH salınımının ve hedef organlardaki etkisinin azaldığı bilinmektedir (47,111). Çalışmamızda tip 1 diyabetli olgularda iPTH düzeyleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte kontrol olgulardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kemik yıkımının göstergesi olan Ca/Cr oranının da kontrol grubuna göre artmış olması, iPTH'nin baskılanmasının bir açıklaması olabilir. Diyabetik olgularda PTH düzeylerinin artmış olduğu birkaç çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte, çalışmaların çoğunda normal veya düşük PTH konsantrasyonları raporlanmıştır (44,112). Ancak diyabetiklerde PTH düzeyinin azalmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Kirel ve ark (112) yaş ortalaması 12.3 yıl olan tip 1 diyabetli 35 çocukta, hastalığın başlangıcından itibaren PTH düzeylerinde azalma ile karakterize değişmiş kemik metabolizması bulunduğunu, osteoblastik aktivitenin değişmediğini, ancak ketoasidozis tablosu sırasında osteoblastik

aktivitenin azaldığını rapor etmişler ve subklinik olarak kemik yıkımının artmış olabileceğini ve buna sekonder PTH salınımında baskılanma gelişebileceğini öne sürmüşlerdir. Normal bildirilen PTH düzeylerinin de, gerçekte homeostatik gereksinim için beklenenden daha düşük olduğu açıktır. Yani "fonksiyonel bir hipoparatiroidizm" söz konusudur. Glukozüri nedenli hipomagnezemi bu düşük kemik döngüsünden sorumlu olabilir. Diyabetiklerde serum total ve iyonize Ca, PTH, kalsitriol, Mg ve osteokalsin düzeylerinin düşük olduğu saptanan bir çalışmada, iki aylık Mg tedavisinden sonra tüm parametrelerin normal düzeylere geldiği gözlenmiştir (111).

Çalışmamızda tip 1 diyabetli olgularda, kemik yapım belirteçlerinden olan PINP ve osteokalsin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmasına rağmen, bu duruma rezorpsiyon oranında azalmanın eşlik etmemesi, yani kontrol grubuna göre Ca/Cr oranının yüksek olması ve idrar Ntx düzeylerinde kompensatris azalmanın olmaması, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengesizliğin yıkım lehine olduğuna işaret etmektedir. Diyabete bağlı kemik kaybının nedeni osteoblastların inaktivasyonunu, osteoklast aktivasyonda bozulmanın izlemesiyle gelişen kemik döngüsünün yavaşlaması olabilir (113). Tip 1 diyabetli olgularda, özellikle başlangıç HbA1c değeri %10'nun üzerinde olanlarda glisemik kontrolün iyileşmesi ile hem kemik yapım, hem de yıkım belirteçlerinin anlamlı olarak arttığını gösteren çalışmalar vardır (103,114). Kemink ve ark (44) ve Munoz-Torres ve ark (82) erişkin diyabetiklerde yaptıkları çalışmalarında BMD ile biyokimyasal belirteçler arasında ilişki saptayamadıkları gibi, olgularımızda da BMD ile de kemik yapım veya yıkım belirteçlerinden herhangi biri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ayrıca kemik yapım ve yıkım belirteçleri arasında da anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, tip 1 diyabetli olgularda DEXA ile ölçülen L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri sağlıklı kontrol olgulardan farklı bulunmama ile birlikte, tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kemik yapımını yansıtan önemli belirteçlerden olan osteokalsin ve PINP düzeylerinin anlamlı olarak düşük, kemik yıkım belirteçlerinden biri olan Ca/Cr oranının ise anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş ve bu değişikliklere vitamin D metabolizmasında olası bozukluk ve

fonksiyonel hipoparatiroidizmin de eşlik ettiği düşünülmüştür. Kemik yapım hızı azaldığı halde, idrar Ntx düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermemesi, yani kompensatris olarak azalması beklenirken “uygunsuz normal” bulunması, diyabetin kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkisinin yüksek döngülü osteopeni formunda olduğuna işaret etmektedir. Kemik belirteçleri ile diyabetin süresi ve metabolik kontrol parametreleri arasında anlamlı bir ilişkinin gözlenmemiş olması, diyabetik osteopatinin patogenezinde başlıca rolü, klinik diyabet tablosu henüz ortaya çıkmadan başlayan ve süregiden otoimmün ve otoenflamatuvar süreçlerin oynadığını akla getirmektedir.

Çocuk ve adölesanlarda kemik metabolizmasındaki sağlıklı döngü, zaman içinde kemik yapımındaki azalma nedeniyle doruk kemik kütlelerinin kaybı ve erişkin dönemde osteoporoz gelişme riskinin artışıyla sonuçlanabilir. Gerçekte kemik döngü belirteçlerinin öngörücü değerleri, duyarlılıkları ve metabolik kontroldeki akut değişiklikler nedeniyle kısıtlı olmakla birlikte BMD’de anlamlı değişikliğin oluşmasının uzun bir süreç olduğu düşünülürse, salt BMD ölçümü ile diyabetik osteopeni riskinin öngörülemediği açıktır. Bu nedenle çocukluk ve adölesan döneminde biyokimyasal belirteçlerin yüksek döngü lehine olduğu diyabetik olguların hem diyabetik osteopeni patogenezi ve progresinin aydınlatılabilmesi, hem de gerekli noktada uygun tedavi yaklaşımlarının sağlanması için uzun süreli izlem parametrelerine öncelikle serum osteokalsin ve idrar Ca/kreatinin oranının eklenmesi, gereken olgularda BMD ölçümlerinin yapılması ve başta metabolik kontrol olmak üzere kemik sağlığını etkilediği düşünülen olumsuz koşulların düzeltilmesi uygun olacaktır.

ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ

Bu çalışmada, tip 1 diyabetli çocuklarda kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile birlikte kemik döngüsünü yansıtan biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini ölçerek, BMD değişiklikleri, kemik yapım ve yıkımında azalma ya da artış olup olmadığı ve bunların metabolik kontrol durumu ve hastalık süresi ile ilişkisi araştırıldı.

Yaşları 6-16 yıl arasında değişen tip 1 diyabetli 58 çocuk (29 kız, 29 erkek ve 26'sı prepubertal, 32'si pubertal) ile kontrol grubu olarak sağlıklı 44 çocuk (23 kız, 21 erkek, 20'si prepubertal, 24'ü pubertal) çalışmaya alındı. Tüm çocuklarda vertebral L2-4 BMD ve femur boynu (FB) BMD değerleri DEXA ile ölçüldü. Kemik yapım belirteci olarak serum tip 1 kollajenin aminoterminal propeptidi (PINP), osteokalsin ve alkalin fosfataz ile kemik yıkım belirteci olarak idrar kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı ve idrar N-terminal çapraz bağlı telopeptid (Ntx) düzeyleri ve ayrıca serum kalsiyum (Ca), fosfor, magnezyum, 25OHD₃, intakt parathormon (iPTH), serbest T4, kızlarda estradiol ve erkeklerde testosteron düzeyleri çalışıldı. Diyabetli olguların antropometrik değerleri, diyabet süreleri, insülin gereksinimleri, metabolik kontrol düzeyleri ve komplikasyonların varlığı dosya verilerinden elde edildi.

Ortalama yaşları ve antropometrik değerleri benzer bulunan tip 1 diyabetli ve kontrol grubundaki olguların sırasıyla ortalama L2-4 BMD değerleri $0.698 \pm 0.178 \text{ g/cm}^2$ ve $0.669 \pm 0.192 \text{ g/cm}^2$ ($p=0.43$), FB-BMD değerleri $0.743 \pm 0.147 \text{ g/cm}^2$ ve $0.744 \pm 0.170 \text{ g/cm}^2$ ($p=0.98$) idi ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Kontrol olgularla kıyaslandığında, tip 1 diyabetli çocuklarda serum Ca, iPTH, osteokalsin ve PINP değerleri düşük, serum 25OHD₃ ve idrar Ca/Cr oranı ise daha yüksek bulundu ($p<0.05$). L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri ile metabolik kontrol durumu ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadığı gibi kemik yapım ve yıkım belirteçleri arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Tip 1 diyabetli çocuklarda L2-4 BMD ve FB-BMD değerleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamakla birlikte, bu çocuklarda, PINP ve osteokalsin

düzeylerindeki azalma kemik yapımının azaldığını, idrar Ca/Cr oranındaki yükseklik ve idrar Ntx düzeyinde azalma olmaması kemik yıkımında artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca iPTH düzeylerindeki azalma fonksiyonel bir hipoparatiroidizmin, 25OHD₃ düzeyindeki yükseklik ise tip 1 diyabetli çocuklarda 1 α hidroksilasyonunda bozukluk veya vitamin D'ye direnç olasılığını akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, kemik mineral yoğunluğu, kemik döngü belirteçleri.

KAYNAKLAR

1. Raisz LG. Physiology of bone. In: Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 489-97.
2. Biberoglu S. Osteoporoz patogenezi. İçinde: Kutsal YG (ed): Osteoporoz. İstanbul, 1998: S. 33-55.
3. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, Philadelphia, 1993, pp. 3-9.
4. Buck Walter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. J Bone Joint Surg 1995; 77:1256-89.
5. Bikle DD. Regulation of bone mineral homeostasis: an integrated view. In: Favus MJ (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, Philadelphia, 1993, pp. 76-80.
6. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Favus MJ (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, Philadelphia, 1993, pp. 33-7.
7. Martin TJ, Findlay DM, Heath JK. Osteoblasts: differentiation and function. In: Mundy GR, Martin TJ (eds): Physiology and Pharmacology of Bone. Springer Verlag, Hiedelberg, 1993, pp. 149-83.
8. Rodan AG, Rodan SB. The cells of bone. In: Riggs BL, Melton III LJ (eds): Osteoporosis. Lippincott Raven, Philadelphia, 1995, pp. 1-40.
9. Roodman GD. Advances in bone biology: The osteoclast. Endocrine Rev 1996; 17:308-32.
10. Suda I, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. In: Bikle DD, Negro-Vilar A (eds): Endocrine Reviews, Monographs. The Endocrine Society Press, Bethesta, 1995, pp. 251-65.
11. Goltzman D, Hendy GN. Parathyroid hormone. In: Becker KL (ed): Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 497-512.

12. Clemens TL, O'riordan JLH. Vitamin D. In: Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp 534-41
13. Becker KL, Müller B, Nylen ES, Cohen R, Silva OL, White JC, et al. Calcitonin gene family peptides. In: Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 520-34.
14. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441-47.
15. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis-the second decade. *Endocrinology* 1998; 139:2659-61.
16. Margolis RN, Canalis E, Partridge NC. Invited review of a workshop: Anabolic hormones in bone: Basic research and therapeutic potential. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:872-7.
17. Manzi DL, Pilbeam CC, Raisz LG. The anabolic effects of progesterone on fetal rat calvaria in tissue culture. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1:302-9
18. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel P, Perret GY. Effects of bone mass of long term treatment with thyroid hormones: A meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4278-89.
19. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1099-106.
20. Manolagos SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995; 332:305-11.
21. Centrella M, Rosen V, Horowitz MC. Transforming growth factor- β gene family members, their receptors, and bone cell function. In: Bikle DD, Negro-Vilar A (eds). *Endocrine Review, Monographs*. The Endocrine Society Press, Bethesda, 1995, pp 221-6
22. Lind M, Eriksen EF, Bunger C. Bone morphogenetic protein-2 but not bone morphogenic protein-4 and -6 stimulates chemotactic migration of human osteoblasts, human marrow osteoblasts, and U2-OS cells. *Bone* 1996; 18:53-7.

23. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:127-37.
24. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995; 313:36-46.
25. Dempster DW, Shane E. Bone quantification and dynamics of turnover. In: Becker KL (ed): Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 541-8.
26. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-805.
27. Recker RR. Bone turnover and osteoporosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995; 6:465-82.
28. Gilsanz V, Skaggs DL, Kovanlikaya A, Sayre J, Loro ML, Kaufman F, et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1420-7.
29. Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, Van Daele PL, Van Duijn CM, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1241-8.
30. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3951-63.
31. Boot AM, de Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:57-62.
32. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. İçinde: Kutsal YG (ed). Osteoporoz. İstanbul, 1998: S. 1-7.
33. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 10:259-265.
34. Gupta KI, Rolla AR. Endocrine causes of bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:373-93.
35. Morrison LB, Bogan IK. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am J Med Sci* 1927; 174:313-9.

36. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
37. Berney PW. Osteoporosis and diabetes mellitus; report of a case. *J Iowa State Med Soc.* 1952; 42:10-2.
38. Chau DL, Edelman SV, Chandran M. Osteoporosis and diabetes. *Curr Diabet Reports* 2003; 3:37-42.
39. Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS, Hartwell D, Ditzel J, Rodbro P, et al. Long term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med* 1990;227:325-7.
40. Johansson A G, Lindh E, Blum W F, Kollerup G, Sorenson OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor1 in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:44-8.
41. Sözen T. Osteoporoz tedavisi. İçinde: Bayraktar M, Sözen T, Bilir N (ed.ler) Osteoporoz. Saydam Matbaası, Ankara, 1995,127-51.
42. Roe I.F, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991; 40:967-71.
43. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmio E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 2004; 20:196-204.
44. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin dependent diabetes mellitus: Prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:295-303.
45. Wu K, Schubeck KE, Frost HM, Villanueva A. Haversian bone formation rates determined by a new method in a mastodon, and in human diabetes mellitus and osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 1970; 6:204-19.
46. Spencer EM, Khalil M, Tobiassen O. Experimental diabetes in the rat causes an insulin-reversible decrease in renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase activity. *Endocrinology* 1980; 107: 300-5.
47. Seino Y, Ishida H. Diabetic osteopenia: Pathophysiology and clinic aspects. *Diabetes / Metabolism Rev* 1995; 11: 21-35.
48. Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145:662-9.

49. Lunt H, Florkowski CM, Cook HB, Whitehead MR. Bone mineral density, type 1 diabetes, and coeliac disease. *Diabetes Care* 2001; 24:791-92.
50. Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernandez D, de Paplos P, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 1996;10:201-5.
51. Verhaeghe J, Suiker A.M, Van Bree RV, Van Herk E, Jans I, Visser VJ, et al. Increased clearance of 1,25(OH)₂D₃ and tissue-specific responsiveness to 1,25(OH)₂D₃ in diabetic rats. *Am J Physiol* 1993; 265:E215-23.
52. Van der Sluis IM. Children's Bone Health. Ridderprint BV Ridderkerk, Rotterdam, 2002:10-20.
53. Rosenbloom A.L, Silverstein J.H. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:473-4.
54. Valerio G, del Puente A, Espito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58:266-72.
55. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1067-72.
56. Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2003; 16:661-72.
57. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. İçinde: Gökçe-Kutsal Y (ed): Osteoporoz İstanbul, 1998: S.104-18.
58. Delmas P.D. Markers of bone formation and resorption. In: Favus M.J (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Lippicott-Raven, Philadelphia, 1993, pp.108-2.
59. Çakatay U, Akçay T. Kemik turnover'nın biyokimyasal markerleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 1998; 7:27-9.
60. Duda R.J, O'Brien J.F, Katzmann J.A, Peterson J.M, Mam K.G, Riggs B.L. Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:951-7.

61. Seibel M.J, Robins S P, Bilezikian J.P. Markers of bone metabolism. In Becker K.L (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp 548-57.
62. Hauscka P, Lian J.B, Cole D.E, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix gla protein: Vitamin K dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; 69:990-1046.
63. Garnero P, Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:303-23.
64. Garnero P, Gineyts E, Riou J.P, Delmas P.D. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:780-5.
65. Minisola S, Pacitti M.I, Rosso R, Pellegrino C, Ombricole E, Pisani D, et al. The measurement of urinary amino-terminal telopeptides of type1 collagen to monitor bone resorption in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1997; 20:559-65.
66. Ohishi I, Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Yagi K, Kawakami K, et al. Urinary bone resorption markers in patients with metabolic bone disorders. *Bone* 1994;15:15-20.
67. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. İçinde: Gökçe- Kutsal Y (ed): Osteoporoz İstanbul, 1998: S. 81-103.
68. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal studies for height, weight, height velocity, weight velocity, and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51:170-9.
69. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of the body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:978-85.
70. Cooke DW, Plotnick LP. Management of type 1 diabetes mellitus. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds), *Pediatric Endocrinology, Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp. 2004, 427-49.
71. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MI, Garrido JC, Amado JA, Gonzalaes-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994; 26:1-8.

72. Selby PL, Shearing PA, Marshall SM. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria. *Diabet Med* 1995; 12:240-3.
73. Kayath MJ, Dib SA, Viera JGH. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 1994; 8:97-104.
74. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Ped Endocrinol Metab* 1998; 11:413-9.
75. McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christensen C, Faber OK, Binder C, et al. Bone-mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979; 90:463-72.
76. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:155-60.
77. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 1976; 294:241-5.
78. Ersoy B, Gökşen D, Darcan Ş, Mavi E, Öztürk C. Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. *Indian J Pediatr* 1999; 66:375-9.
79. Roe IF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991; 40:967-71.
80. Lettgen B, Hauffa B, Mohlmann C, Jeken C, Reiners C. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: Selective measurements of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43:173-5.
81. Leon M, Larrodera L, Liedo G, Hawkins F. Study of bone loss in diabetes mellitus type 1. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 6:237-42.
82. Munoz-Torres M, Jodar E, Eskobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58:316-9.
83. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili I, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2004; 144:56-62.

84. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin I. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003; 26:2365-9.
85. McNair P, Christiansen C, Christensen MS, Madsbad S, Faber OK, Binder C, et al. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a ½ years follow-up study in sixty patients. *Eur J Clin Invest* 1981; 11:55-9.
86. Kayath MJ, Tavares EF, Dib SA, Vieira JGH. Prospective bone mineral density evaluation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 1998; 12:133-9.
87. Lopez-Ibarra PJ, Pastor MC, Escobar-Jimenez F, Pardo DS, Gonzalez AG, Luna JD, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001; 346:346-51.
88. Srikanta S, Ganda OP, Eisenbarth GS, Soeldner JS. Islet-cell antibodies and beta-cell function in monozygotic triplets and twins initially discordant for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1983; 308:322-5.
89. Hui SL, Epstein S, Johnston C Jr. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:74-80.
90. Weber G, Beccaria M, de Angelis S, Mora L, Galli MA, Cazzuffi F, et al. Bone mass in young patients with type 1 diabetes. *Bone Miner* 1990; 8:23-30.
91. Pascual J, Argente J, Lopez MB, Munoz M, Martinez G, Vazquez MA, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:31-5.
92. Verhaeghe J, Van Herck E, Visser WJ, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes: decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990; 39:477-82.
93. Rico H, Hernandez ER, Cabranes JA, Gomez-Castresana F. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: the possible cause of osteopenia in diabetics. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 71-3.
94. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects of bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122:254-60.

95. Forst I, Pfützner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995; 12:874-9.
96. Koeva L, Bohchelian H, Klisarova A, Pranchev L, Svrakova L. Bone changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus patients without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl):A579.
97. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P, Rossing K, Parving HH, Nielsen PK, et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:1038-43.
98. Pontuch P, Payer J, Killinger Z, Toserova E, Listiakova D. Bone turnover and bone mineral density in type 1 diabetic patients in initial stage of diabetic nephropathy. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100:445-8.
99. Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummeri E, et al. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:331-6.
100. Paşaoğlu H, Kumandas S, Keleştimur F. Serum osteocalcin levels in type 1 diabetes mellitus. *Turk J Pediatr* 1995; 37:323-9.
101. Bouillon R, Bex M, Van Herk E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1194-202.
102. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: Analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31:892-95.
103. Saynalp S, Gedik O, Koray Z. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:422-5.
104. Miazgowski I, Andrysiak-Mamos E, Pynka S, Gulinska M, Czekals S. The evaluation of bone mineral density and selected markers of bone turnover in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Przegl Lek* 1997; 54:533-9.
105. Closs C, Wahl P, Hasslacher C, Traber L, Kistner M, Jurkuhn K, et al. Urinary glycosylated, free and total pyridinoline and free and total deoxypyridinoline in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:317-23.

106. Miazgowski T, Czekalski S. A two-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 1998; 8:399-403.
107. Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36:35-8.
108. Guarneri M.P, Weber G, Gallia P et al Effect of insulin treatment on osteocalcin levels in diabetic children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 1993;16:505-9.
109. Nyomba BL, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, Bouillon R. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989; 124:565-72.
110. Schneider LE, Schedl HP, McCain T, Haussler MR. Experimental diabetes reduces circulating 1,25-dihydroxy-vitamin D in the rat. *Science* 1977; 196:1452-4.
111. Sagese G, Federico G, Bertellini S, Baroncelli G, Calisti L. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of magnesium administration. *J Pediatr* 1991; 118:220-5.
112. Kirel B, Alataş Ö, Doğruel N, Çolak Ö. İnsuline bağımlı diabetes mellituslu çocuklarda azalmış parathormon düzeyleri ile karakterize değişmiş kemik metabolizması. *Çocuk Sağ Hast Dergisi* 2001; 44:41-8.
113. Kaneko H, Sasaki T, Ramamurthy N.S, Golub NM. Tetracycline administration normalizes the structure and acid phosphatase activity of osteoclasts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec* 1990; 227:427-36.
114. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44:775-82.