

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

**PUBERTAL DÖNEMDEKİ TİP 1 DİYABET MELLİTUSLU
HASTALARDA KEMİK MİNERAL DANSİTESİ VE KEMİK
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceyda YETİŞ

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Betül Ersoy

Manisa 2017

ÖNSÖZ

'Şuna inanmak lâzımdır ki, dünya yüzünde gördüğümüz her şey kadının eseridir ' diyen Mustafa Kemal ATATÜRK ' e minnet duygusu ile toplumun tüm alanlarında yer edinebilme şansına sahip biri olarak uzmanlık eğitimim boyunca klinik yaklaşımlarından ve deneyimlerinden feyz aldığım başta bölüm başkanımız Prof.Dr Muzaffer Polat'a ve değerli hocalarıma,

Tez çalışmamız süresince tüm iş yoğunluğuna rağmen bize destek olan başta Prof.Dr Fatma Taneli olmak üzere tüm biyokimya anabilim dalı ekibi çalışanlarına ve özellikle Dr.Raziye Yıldız ve tekniker Samet Ersöz 'e, ve yine desteklerini hiç esirgemeyen başta Doç.Dr Fikriye Gül Gümüşer ve tekniker Nilsu Sevim'e olmak üzere tüm nükleer tıp anabilim dalı ekibine,

Ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili annem Neşe Saray Müftüoğlu ve sevgili babam Abdurrahim Müftüoğlu ile canlarım Can Müftüoğlu ve Gözde Müftüoğlu'na , bana hep destek çıkan Yetiş aileme ve hayatımın her alanında ve anında yanımda olan biricik eşim Hakan Yetiş'e

En içten ve sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ceyda YETİŞ

Manisa 2017

İÇİNDEKİLER

Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tip I Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.1.1. Tip 1A diyabet	3
2.1.1.2. Tip 1B diyabet	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.2.1. Coğrafik varyasyon	4
2.1.2.2. Yaş ve cinsiyet	4
2.1.2.3. Zamansal eğilimler	5
2.1.3. Etyopatogenez	5
2.1.3.1. Genetik yatkınlık	5
2.1.3.2. Otoimmünite.....	6
2.1.3.3. Çevresel Faktörler.....	7
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.5. Tip I Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.1.5.1. Klasik yeni başlangıç	9
2.1.5.2. Diyabetik ketoasidoz	10
2.1.5.3. Sessiz klinik	10
2.1.6. Tanı	11
2.1.6.1. Diyabet için tanısal kriterler	11

2.1.7. Tip I Diyabetin Komplikasyonları	12
2.1.7.1. Tip I DM Akut Glisemik Komplikasyonlar	13
2.1.7.2. Büyüme ve Gelişme	13
2.1.7.3. Otoimmün Hastalıklar.....	14
2.1.7.4. Psikiyatrik Hastalıklar	14
2.1.7.5. Vasküler Komplikasyonlar	14
2.1.7.5.1. Patogenez	15
2.1.7.5.2. Nefropati	15
2.1.7.5.3. Hipertansiyon	16
2.1.7.5.4. Retinopati	16
2.1.7.5.5. Nöropati	17
2.1.7.5.6. Kardiyovasküler hastalık.....	18
2.1.7.6. Diğer Komplikasyonlar	19
2.2. Kemik Biyolojisi.....	20
2.2.1. Kemiğin Hücreleri	22
2.2.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)	23
2.3. Osteoporoz	25
2.3.1. Tanım	25
2.3.2. Etiyoloji	26
2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular	28
2.3.4. Tanı	28
2.3.5. DXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü	28
2.3.5.1. Çocuk ve Adölesanlarda DXA'nın Yorumu ve Raporlanması	29
2.3.5.2. İskeleti Etkileyebilen Hastalığı Olan Çocuk ve Adölesanlarda DXA Tayini	30

2.3.6. Biyokimyasal Kemik Döngü Belirteçleri	31
2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus ve Osteoporosis.....	31
2.4.1. T1DM'li Hastalarda Osteoporoz Epidemiyolojisi	32
2.4.2. T1DM'li Hastalarda Kemiği Etkileyen Faktörler.....	32
2.4.3. T1DM'de Osteoporoz İçin Potansiyel Mekanizmalar	33
2.4.4. T1DM'de Osteoporoz Tanısı.....	36
2.4.5. T1DM'de Osteoporozun Önlenmesi	37
2.5. Sklerostin.....	37
2.6. Osteokalsin	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Katılımcıların Dahil Olma Kriterleri	39
3.2. Katılımcıları Dışlama Kriterleri	39
3.3. DXA ile Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Ölçümü.....	40
3.4. Sclerostin Analizi	40
3.5. İstatistiksel Metod	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	53
5.1. Limitasyonlar.....	57
6. SONUÇ	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	ADA Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı	12
Tablo 2.	Çocuklarda ve Ergenlerde Azalmış Kemik Kütlesi ile İlişkili Durumlar	27
Tablo 3.	Çalışmaya alınan Tip 1 diyabet hastalarının tanımlayıcı özellikleri	42
Tablo 4.	Hastaların BMD, düzeltilmiş Z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri	43
Tablo 5.	Cinsiyetlere göre BMD, düzeltilmiş Z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri	44
Tablo 6.	Hastaların cinsiyetlerine göre tanı alma süreleri	45
Tablo 7.	Z skoruna gruplarının cinsiyete göre dağılımını	45
Tablo 8.	Z skoru gruplarının tanı yılına göre dağılımını	46
Tablo 9.	Z skoruna gruplarının diyabet tanı yılına göre dağılımını	46
Tablo 10.	Z skoru gruplarına göre BMD, osteokalsin ve sklerostin düzeyleri	47
Tablo 11.	Diyabet tanı yılı gruplarına göre BMD, düzeltilmiş z skoru, osteokalsin ve sklerostin düzeyleri	48
Tablo 12.	Erkek hastalarda sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon	49
Tablo 13.	Kız hastalarda sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon	50
Tablo 14.	Hastalarda (tamamında) sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	T1DM’de Osteoporozise neden olan potansiyel mekanizmalar.....	35
Şekil 2.	Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	43
Şekil 3.	Hastaların cinsiyetlerine göre Z skoru gruplarının dağılımı grafiği	49
Şekil 4.	Sklerostin ile L1-L4 BMD arasında cinsiyetlere göre korelasyon grafiği.....	50
Şekil 5.	Osteokalsin ile L1-L4 BMD arasında cinsiyetlere göre korelasyon grafiği.....	51
Şekil 6.	Osteokalsin ile Tüm Vucüt BMD arasında korelasyon grafiği	52
Şekil 7.	Sklerostin ile Tüm Vucüt BMD arasında korelasyon grafiği.....	52

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağında herhangi bir yaşta başlayabilir. Hastalık iyi kontrol edilmediği takdirde kronik komplikasyonlar gelişir. Kronik komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesini düşürür ve erken yaşta ölümlere yol açar. Diyabetes mellituslu hastalarda tedavinin amacı kronik komplikasyonların gelişimini mümkün olduğu kadar ileri yaşlara kaydırmaktır. Bunu sağlamak için bir taraftan kan şekeri düzeylerinin normal sınırlarda gitmesini sağlamak esastır. Bunu sağlamak için düzenli insülin tedavisi, diyet uyumu ve egzersiz önemli kriterler arasındadır. Bir taraftan düzenli tedavi ile metabolik kontrolün göstergesi HbA1c düzeylerini ideal sınırlarda tutmayı amaçlarken, diğer taraftan kronik komplikasyon gelişimini erken tanımak için birtakım belirteçler kullanmak Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastalarda tedavi ve izlemin ana unsurlarını oluşturur.

Hastalarda gelişen en önemli kronik komplikasyonlardan biri olan retinopati yıllık göz kontrolleri ile izlenmektedir. En önemli ölüm nedenlerinden biri olan ve kronik böbrek yetmezliği oluşturan nefropati 6 aylık aralarla 24 saatlik idrarda mikroalbumin bakarak izlenmektedir. Nöropati ise yıllık elektromiyografi kontrolleri ile izlenmektedir. Erken tanı önlemlerinde erken alınmasını ve komplikasyonların gecikmesini sağlamaktadır.

Tip 1 Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonlarından biri de iskelet sistemi üzerinedir. Kemik yapısını ve kemik metabolizmasını negatif yönde etkileyerek kemik mineral dansitesini azaltır ve ileri yaşlarda kemik kırıklarının artmasına neden olur. Çocukluk çağı erişkindeki zirve kemik kütlesinin oluşmaya başladığı önemli bir dönemdir. Zirve kemik kütlesi hayatın ilk 25 yılında oluşur ve puberte dönemi bunun için son derece önemlidir. Tip 1 DM'lu erişkin hastalarda kalça kırıkları sık görülür. Bu da hayatın ilk iki on yılında kemik kütlesinin iyi oluşmamasına bağlıdır. Diyabetin kötü kontrolü ve süresinin uzaması düşük kemik kütlesi riskini artırır. Bu nedenle diyabeti izlerken özellikle çocuklarda kemik metabolizması ve kemik

kütle gelişimini de izlemek, yetersizlik durumlarında zirve kemik kütlesini yetersiz oluşturmamak için gerekli önlemleri almak önemlidir.

Adolesan sağlığında beslenme ve fizik aktivite sorgulanmasının yanı sıra kemik sağlığı değerlendirmesini daha iyi yapmak için kemik dansitesi değerlendirmesi yapılabilir. Adolesanda azalmış kemik kütlesi ile birlikte olan durumlarda, bunu değerlendirmek için kemik mineral dansite ölçümü yapılmalı ancak bunlar yıllık yapılmalı ve daha sık olmamalıdır.

Düşük kemik kütlesinin varlığını erken haber veren kemik metabolizması ürünleri olan kemik yapım ve yıkım belirteçleri önemlidir. Bu belirteçler bize kemik mineral yoğunluğu patolojik düzeyde azalmadan, erken gösterge olarak hizmet eder. Bunlar arasında en çok kullanılan alkale fosfatazdır. Ancak bu parametre kemik mineral yoğunluğu iyice azaldığında yükselmektedir. Bu nedenle yeni belirteçler aranmaktadır.

Sklerostin kemik metabolizması belirteci olarak yeni bir belirteçtir. Diyabetli hastalarda yükselen düzeyleri azalmış kemik mineral yoğunluğunu göstermektedir. ocuk ve adolesan diyabetlilerde bu konu çok az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızın amacı Tip 1 diyabet tanısıyla izlenen hastalarda çocukların kan kemik yıkım ve yapım markerları ve kemik dansitometresi ölçümü ile kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması, diyabet ile osteoporoz ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip I Diyabetes Mellitus

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) insülin üreten pankreatik beta hücrelerin tahrip edilmesinin ardından insülin eksikliğinden kaynaklanır. Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar, ancak olguların dörtte birinde yetişkinlikte tanı konur. T1DM, tip 2 diyabet oranının artmasına rağmen, Birleşik Devletlerde ≤ 19 yaşındaki hastalarda yeni tanı diyabetin yaklaşık üçte ikisini oluşturur, çocukluk çağında en yaygın diyabetes mellitus formu olma özelliğini korumaktadır[1-4].

2.1.1.Tanım

Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmun dışı nedenlerle tahrip olması sonucu gelişen insüloopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır[5-8]

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur.

2.1.1.1. Tip 1A diyabet

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

2.1.1.2. Tip 1B diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz [9].

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk Çağı Tip 1 Diyabet (T1DM) insidansı coğrafya, yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik gruplara göre değişir[10].

2.1.2.1. Coğrafik varyasyon

Çocukluk Çağı T1DM insidansı dünya çapında farklılık göstermektedir[11, 12]. Bildirilen en sık T1DM insidansı Finlandiya ve Sardunya'da (15 yaşın altındaki her 100.000 çocuktan 37-65'i) görülmektedir[13]. Bu ülkelerdeki oranlar en düşük insidansa (her 100.000 çocuktan 0,1 ila 0,5'i) sahip olan Venezuela'nın ve Çin'inyaklaşık 400 katıdır[11, 14, 15]. Birleşik Devletlerde, İspanyol olmayan beyaz çocuklarda ve ergenlerde T1DM insidansı yılda 100.000'de 23.6'dır ve diğer ırksal veya etnik gruplardaki oranlardan önemli ölçüde düşüktür[16]. Kanada'nın Newfoundland gibi bazı kesimleri, Birleşik Devletleri'ndendaha yüksek bir insidansa (yılda 100.000'de 36'ya) sahiptir[15]. Quebec'te insidans, 15 yaşından küçük çocuklarda her yıl 100.000'de 15 olarak daha düşüktür[17].

Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100 000 olarak bulunmuştur [18, 19].

2.1.2.2. Yaş ve cinsiyet

Çocukluk çağı başlangıçlı T1DM'de 4-6 yaş arasında birinci pik, erken ergenlikte (10-14 yaş) ikinci pik olmak üzere bimodal bir dağılım vardır[19-21]. Çoğu otoimmün hastalıklar kadınlarda daha yaygın olmakla birlikte, çocukluk çağındaki T1DM insidansında cinsiyet farkı yok gibi gözükmemektedir [22]. Bununla birlikte, seçilmiş popülasyonlarda, T1DM erkeklerde daha sık

görülür. Örneğin, Avrupa menşeli daha büyük yaştaki (≥ 13 yaş) erkeklerde benzer bir yaş ve coğrafi konumdaki kadınlara göre T1DM gelişme olasılığı daha yüksektir ve yaklaşık 3: 2 kadın - erkek oranı vardır[23, 24]. Massachusetts'ten bir gözlemsel çalışmada altı yaşından küçük çocuklarda aynı 3: 2 erkek / kadın oranı bildirilmiştir [25].

2.1.2.3. Zamansal eğilimler

Çocukluk çağı T1DM insidansı, Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da yılda yüzde 2-5 oranında arttığı bildirildi [13, 26-29]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, T1DM'nin genel insidansı, çoğu yaş ve etnik grupta artmaktadır [22, 30]. Artan insidansın sebepleri bilinmemektedir.

2.1.3. Etyopatogenez

Tip 1 diyabet otoimmün kökenli bir hastalık olup, patogenezi hakkındaki gelişmelerin çoğu son 40 yılda ortaya çıkarılmıştır. Genetik yatkınlık, immün sistem ve çevresel faktörlerin Tip 1 diyabet gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak yatkın bireylerde bir ya da daha fazla çevresel faktörün tetiklemiş olduğu immün süreç hastalığın oluşmasına neden olmaktadır [31].

2.1.3.1. Genetik yatkınlık

T1DM'li bir hastanın yakın akrabalarında T1DM'in yaşam boyu riski önemli ölçüde artmaktadır [32, 33]:

- Aile geçmişi yok - yüzde 0,4
- Etkilenen bir annenin soyundan gelenler - yüzde 1 ila 4
- Etkilenen bir babanın soyundan gelenler - yüzde 3-8
- Her iki ebeveyninden etkilenen çocuk - yüzde 30 gibi yüksek bir oranda bildirildi[34, 35]
- Etkilenen hastanın ikiz kardeşi - yüzde 3-6

- Dizigotik ikiz - yüzde 8
- Monozigot ikiz - ilk ikizin tanısından 10 yıl sonra yüzde 30, 60 yaşından itibaren yüzde 65[36, 37]

Ön-proinsulin peptidini kodlayan insülin geni (INS),IDDM2 loküsü 11p15'de yerleşen insülin genini içeren bölgedir. İnsülin genindeki değişken sayıda sıralı tekrarlar (variable numbers of tandem repeats-VNTR) ve polimorfizmler diyabete yatkınlıkta rol oynar[38]. Farklı VNTR allelleri, timusta INS transkripsiyonu üzerindeki etkileri yoluyla tip 1 DM'ye direnç veya duyarlılığı teşvik edebilir; Örneğin, koruyucu VNTR'ler insüline spesifik T hücrelerinin silinmesini teşvik edebilecek daha yüksek INS ifadesi ile ilişkilidir[39].

2.1.3.2. Otoimmünite

Tip 1 diyabette otoimmün mekanizmayı açıklamak için birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar arasında pankreasın β hücreleri ile çevresel antijenlerin yapısal benzerliği, organizmanın kendi antijenini tanımasındaki sorunlar, immün sistem hücrelerinde bulunan MHC ekspresyonunun bozulması, β hücrelerinden pankreatik lenf nodlarına olan dendritik hücre trafiğinin bozulması, serbest radikaller ve sitokinlerin oluşturduğu hasar bulunmaktadır[40].Tip 1 diyabetteki otoimmünite sıklıkla adacık hücreleri ve/veya β hücre antijenlerine karşı olan otoimmünite olarak tanımlanır. Tip 1 diyabet ile ilişkili olan antikörler arasında adacık hücre antikörleri (ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA), insülin antikörleri (IAA), transmembran tirozin fosfataz antikörleri (IA2A) ve çinko transporter antikörleri (ZnT8) bulunmaktadır. Yeni tanı alan hastaların %70-80'inde otoantikörler pozitifdir[41]. Tip 1 diyabette otoantikörler ile diyabet arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Sadece bir otoantikör pozitif olanlarda 5 yıl içinde diyabet olma riski %20-25, iki otoantikör pozitif olanlarda %50-60, üç otoantikör pozitif olanlarda %70, dört otoantikör pozitif olanlarda ise %80'dir[41].Tanı koyarken de istenilen bu antikörlerle ilgili bilinmesi gereken bazı ayrıntılarda bulunmaktadır. IAA'ları egzogen insüline karşı da oluşabildiği

için insülin tedavisi başlandıktan sonra 1 hafta içinde ölçülmelidir, daha sonra yapılacak ölçümler yanıltıcı olabilmektedir[41]. Yine ZnT8 antikoru ICA, GADA, IA2A ve IAA negatif olan bireylerin %26'sında pozitif olabilmektedir ve hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca bu antikor genellikle insülin otoantikorlarından daha sonra ortaya çıkar ve tipik olarak hastalık ortaya çıktıktan sonra çok kısa sürede kaybolurlar[42, 43]. Ayrıca antikorların yüksek titrede pozitif olması, genç yaş, riskli HLA tiplerinin olması da Tip 1 diyabet riskinin daha doğru olarak belirlenmesini sağlayabilmektedir[40].

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Tip 1 diyabet sıklığının dünyada giderek artması genetik dışında çevresel faktörlerin de patogeneizde rol aldığını düşündürmektedir[44]. Başta virüsler olmak üzere çocukluğun erken dönemlerinde inek sütü içmek, omega 3 yağ asitlerinin eksikliği ve tahıllı ürünler de Tip 1 diyabetin patogeneizinde suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Tip 1 diyabetle Coxsackie B virüs, kabakulak, Epstein-Bar, rubella ve rota virüs arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Coxsackie B4 virüsün F2C proteini ile insan GAD arasında anlamlı benzerlik bulunması da virüs tip 1 ilişkisini desteklemektedir[45]. Bu virüslerden bazıları hızlı ve direk etki ile β hücre hasarı oluşturarak insülin eksikliğine neden olurken diğerleri otoreaktif T hücrelerini aktive ederek gecikmiş etki ile β hücre hasarı oluşturmaktadırlar[46]. Tip 1 diyabet için riskli HLA taşıyan çocukların altı aydan daha önce inek sütü ile beslenmesi Tip 1 diyabet riskini artırmaktadır. İnek sütünde bulunan insüline karşı oluşan antikorların insan insülini ile çapraz reaksiyon oluşturarak Tip 1 diyabete neden olduğu düşünülmektedir[47]. Gluten alımı, proteinden zengin yiyeceklerin alınması, karbonhidratlar ve nitrozaminlerin de Tip 1 diyabet ve otoimmüniteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir[48].

2.1.4. Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezisartarak açlık kan şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır [49]. Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüri neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır [50]. Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır [49].

2.1.5. Tip I Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular

Çocukluk çağı tip 1 diabetes mellitus (T1DM) çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir:

- Kronik polidipsi, poliüri ve hiperglisemi ve ketonemia (veya ketonüri) ile kilo kaybının klasik yeni başlangıcı

- Diyabetik ketoasidoz
- Sessiz (asemptomatik) insidental tanı[47]

2.1.5.1. Klasik yeni başlangıç

Asidozsuz hiperglisemi, çoğu popülasyonda çocukluk çağındaki T1DM'nin en yaygın görülen klinik presentasyonudur. Hastalar tipik olarak aşağıdaki semptomlarla başvururlar:

- Poliüri - Poliüri, serum glikoz konsantrasyonu 180 mg / dL'nin (10 mmol / L) üzerinde belirgin bir şekilde yükseldiğinde, üriner glikoz atılımının artmasına yol açan glikoz için renal eşiği aştığı zaman oluşur. Glikozüri, ozmotik diürezise (yani, poliüri) ve hipovolemiye neden olur. Poliüri daha önce tuvalet eğitimi olan bir çocukta noktüri, yatak ıslatma veya gündüz inkontinansı olarak ortaya çıkabilir. Tuvalet eğitimi almamış olan çocuklarda, anne-babalar alışılmadık derecede ağır (ıslak) olan ıslak bezlerin ve / veya çocuk bezlerinin sıklığına dikkat edebilirler.
- Polidipsi - Polidipsi, hiperglisemi ve hipovolemiden kaynaklanan serum osmolalitesinin artması nedeniyle artan susuzluktan kaynaklanmaktadır. Hipovolemiye rağmen, hastalar klasik mukozalarda kuruma veya cilt turgorunun azalma belirtilerini göstermez.
- Kilo kaybı - Kilo kaybı, hipovolemi ve artmış katabolizmanın bir sonucudur. Diyabetik çocuklarda insülin eksikliği, iskelet kasında glikoz kullanımını bozar ve yağ ve kas yıkımını artırır. Başlangıçta iştah artar ancak zamanla çocuk aç daha susuz olur ve ketoz bulantıya ve anoreksiye yol açarak kilo kaybına neden olur.

Poliüri ve polidipsinin klasik semptomları hastaların% 90'ından fazlasında görülür, ancak bunlar her zaman başlangıç şikayetleri değildir ve yalnızca dikkatli bir anamnez elde ettikten sonra ortaya çıkabilir (örneğin, noktüri ve yatak ıslatma, artmış frekans ve / veya olağandışı ıslak bezler ve kalıcı susuzluk). Kilo kaybı, çocukların yaklaşık yarısında görülen bir belirtidir[51].

Diğer bulgular; küçük çocuklarda ve kızlarda nispeten sık görülen bir belirti olan perineal kandidiasis'i içerir[25]. Görme bozuklukları, yaygın olarak görülür[49]. Uzun süredir devam eden hiperglisemisi olan çocuklarda katarakt ile ortaya çıkabilir[50, 52].

2.1.5.2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (hiperglisemi ve ketoasidoz) çoğu popülasyonda T1DM için en yaygın ikinci prezentasyon şeklidir. Belirtiler benzer ancak genellikle asidoz olmayan hastalardan daha şiddetlidir. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybına ek olarak, ketoasidozlu hastalar meyve kokulu nefes ve uyuşukluk ve letarji gibi nörolojik bulgularla ortaya çıkabilir. DKA, akut bir kusma hastalığı olarak yanlış yorumlanabilir çünkü dehidrasyonun klasik pediatrik semptomları (idrara çıkma azalması), glikozüri ile ilişkili olan poliüri tarafından maskelenmiştir[51].

Çocukluk Çağı T1DM'sinin başlangıç prezentasyonu olarak bildirilen diyabetik ketoasidoz sıklığı (DKA) yaklaşık yüzde 30'dur.ama yüzde 15 ila 67 arasında değişmektedir[51, 53, 54]. Küçük çocukların (altı yaş altı) veya kötü sosyoekonomik düzeye sahip olanların, T1DM'nin başlangıç prezentasyonu olarak DKA'ya sahip olma olasılığı daha yüksektir. Üç yaşından küçük çocuklar arasında, T1DM'nin yarısından fazlasının başlangıç prezentasyonu DKA idi [53].

DKA'lı çocuklar hospitalizasyon, rehidrasyon ve insülin replasman tedavisi gerektirir[51].

2.1.5.3. Sessiz klinik

Bazı çocuklara, klinik belirtilerin başlamasından önce T1DM teşhisi konacaktır. Bu prezentasyon en az görülür ve tipik olarak T1DM ile yakın bir aile üyesi olan ve yakından izlenmekte olan çocuklarda görülür. Tanı sıklıkla ya bir aile üyesi ya da klinik şüphe endeksi yüksek bir hekim tarafından konur. Etkilenen yakın bir aile üyesi olan çocuklar, rutin olarak önerilmese de

hastalığın riskini değerlendirmek için pankreatik otoantikör taramasından geçebilir [55]. Tanı, aşağıda özetlenen kriterleri kullanarak yüksek kan şekeri konsantrasyonuna dayanarak yapılır[51]

2.1.6. Tanı

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) diabetes mellitusun çeşitli tiplerinden biridir. İlk adım diyabet teşhis etmektir. İkinci adım, hastanın klinik bulguları ve laboratuvar çalışmalarına dayanarak T1DM'yi diğer diyabet nedenlerinden ayırmaktır[51].

2.1.6.1. Diyabet için tanısal kriterler

Diabetes mellitus, aşağıdaki dört anormal glikoz metabolizması bulgusuna (tablo 1) dayalı olarak teşhis edilmektedir [56, 57]:

Birden fazla ölçümde ≥ 126 mg / dL (7 mmol / L) açlık plazma glikozu. Açlık, en az sekiz saat boyunca kalori almayacak şekilde tanımlanır.

Klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele venöz plazma glikozu ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L)

Glikolize hemoglobin (A1C) $\geq$ % 6.5 (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından onaylanmış bir test kullanılarak). Bu kriter, erişkinlerde tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısında daha kullanışlıdır ve hiperglisemi ile teyit edilmelidir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kurallarına dayanarak, bu teşhis kriterleri diyabetli erişkinlerde kullanılanlara benzer. Kesin semptomatik hiperglisemi mevcut olmadıkça, tanı tekrar testle teyit edilmelidir.

A1C, enzimatik olmayan glikoz ile glikoza bağlı hemoglobin A oranını ölçer ve ölçüm süresinden önce 10 ila 12 hafta boyunca ortalama kan şekeri seviyelerini gösterir. A1C $\geq$ % 6.5 şimdi yetişkinlerde diyabet tanısı için kabul edilmiş bir kriterdir [57]. Bununla birlikte, A1C'nin çocuklar için tanısal faydası yetişkinlerden daha az belirlenmiştir. A1C değerleri $\geq 6,5$ yüzde yetişkinlerde

diyabetin teşhisi düşünülmelidir, ancak $< 6,5$ düzeyleri şeker hastalığını dışlamamaktadır.

Anormal hemoglobinleri olan veya kırmızı kan hücrelerinin hızla tahrip olan bireylerin, ortalama kan şekeri değerlerini doğru bir şekilde yansıtmayan, ölçülmüş bir A1C değeri olabilir. Anormal hemoglobinli bireylerde ölçümlerin doğruluğu, A1C'yi değerlendirmek için geliştirilmiş teknikler kullanılarak ve A1C ölçümlerinin standardizasyonu ile iyileşir.

Glikozüri, diyabeti işaret eder, ancak tanısal değildir. Benzer şekilde, adacıklara spesifik otoantikörlerin varlığı T1DM'nin teşhisini destekler ancak teşhisi yapmak için yeterli değildir[51].

Tablo 1. ADA Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı

Glikolize hemoglobin (A1C) ≥ 6.5 Ya da
Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg / dL (7 mmol / L) Ya da
Klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele venöz plazma glikozu ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L)

2.1.7. Tip I Diyabetin Komplikasyonları

T1DM'li çocuk ve ergenlerde en sık görülen komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve psikiyatrik bozuklukları içerir.

Retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun vadeli vasküler sekellerin patogenezi çocukluk çağında başlar, ancak bu komplikasyonların klinik bulguları yetişkinlik öncesinde nadirdir[58].

2.1.7.1. Tip I DM Akut Glisemik Komplikasyonlar

Hipoglisemi - Çocukluk çağında T1DM'nin en sık görülen akut komplikasyonu hipoglisemi'dir. Şiddetli ve tekrarlayan hipoglisemi akut ve kalıcı nörolojik komplikasyonlara neden olabilir.

Hiperglisemi ve DKA - Diyabetli çocuklarda, hiperglisemi, normal postprandiyal glukoz atılımını düzenlemek ve uygun olmayan glikoneogenesis ve glikojenolizi önlemek için insülin seviyeleri yetersiz olduğunda ortaya çıkar. İnsülin eksikliği şiddetli ise ve ilave insülinle yeterince tedavi edilmezse, diyabetik ketoasidoz (DKA) 'ya yol açan ketoasitlerin üretimi ve birikimi ile artan hiperglisemi ve lipid parçalanması meydana gelir[58].

2.1.7.2. Büyüme ve Gelişme

Boy ve ağırlık, yılda en az iki kez dikkatli bir şekilde izlenmeli, büyüme eğrileri üzerine işaretlenmelidir ve sapmalar erken tespit edilerek ve uygun tedavi yapılmalıdır. T1DM'li çocukların çoğu normal şekilde büyür. Bununla birlikte, zayıf glisemik kontrol, doğrusal büyümenin yavaşlamasına, zayıf kilo alımına ve / veya iskelet ve pubertal gelişimin gecikmesine neden olabilir. Aksine, aşırı insülin ve / veya aşırı kalori alımı ile tedavi aşırı ağırlık artışına neden olabilir. Obezite gelişirse, bu diyabet yönetimini zorlaştıran insülin direncine yol açabilir.

Kötü kontrollü T1DM'li çocuklar, büyüme zayıflaması, ergenlikte gecikme, anormal glikojen depolaması ve steatoz ile hepatomegali ve Cushingoid özellikleri ile karakterize Mauriac sendromu geliştirebilir. İnsülin tedavisinin modern çağında Mauriac sendromu enderdir, ancak nadiren bildirilmektedir[58-62]. Mekanizmalar iyi anlaşılamamıştır, ancak hiperglisemi ve ketozis ataklarından kaynaklanan hiperkortizolemiiyi içerebilir[63]. Yeterli diyabet kontrolü sağlandığında yakalama büyümesi genellikle gerçekleşir. Bununla birlikte, öglisemiye hızla geri dönen bireyler, retinopatide paradoksal olarak kötüleşme gösterebilir ve yakından izlenmelidir[64].

2.1.7.3. Otoimmün Hastalıklar

T1DM'li çocuklar ve ergenler, diğer otoimmün hastalıkları, özellikle de otoimmün tiroiditi ve çölyak hastalığını geliştirme riski altındadır. American Diyabete Derneği (ADA), T1DM'li çocukların bu hastalıklara karşı taranmasını önerir [65, 66].

2.1.7.4. Psikiyatrik Hastalıklar

Diyabet tanısının çocuklarda ve ergenlerde olumsuz psikolojik etkileri vardır ve öncelikle depresyon olarak ortaya çıkmaktadır[67-72].

Yeme bozuklukları - T1DM'li ergen kızların diyabeti olmayan kızlara kıyasla daha fazla yeme bozukluğu geliştirdikleri görülmektedir[73-76]. Yemek yeme bozuklukları açlık, kendi kendini kusturma (bulimia), diüretik kötüye kullanımı gibi kilo kontrolü uygulamalarının yanı sıra kilo vermek için insülinin (bazen "diyabulimia" olarak bilinir) atlanmasını içerir [77].

T1DM ve yeme bozukluğu olan hastaların, metabolik kontrolleri daha kötüdür, daha sık hospitalizasyon gerektirir ve yeme bozukluğu olmayanlara kıyasla mikrovasküler komplikasyon geliştirme olasılığı daha yüksektir [78-80]. Ayrıca sadece diyabetes mellitus olan ya da sadece bir yeme bozukluğu olan hastalarla karşılaştırıldığında mortalite oranlarının arttığı bildirilmiştir [81].

2.1.7.5. Vasküler Komplikasyonlar

Yetişkinlerde ve ergenlerde yapılan randomize çalışmalar, kötü glisemik kontrolün, nefropati, retinopati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere, T1DM'nin uzun vadeli vasküler sekelleri ile nedensel olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur[58].

Bu vasküler komplikasyonlar tipik olarak erişkinlikte klinik açıdan belirginleşirken, patogenezi hastalık başlangıcında başlar. Vasküler hastalığın subklinik bulguları diyabetli çok sayıda çocuk ve ergende tespit

edilebilir. Örneğin, vasküler sertlik artışı, T1DM'li çocuklarda (özellikle erkeklerde) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında görülür [82]. Vasküler hastalık riski diyabetin süresi, glisemik kontrol derecesi, genetik yatkınlık, pubertal durum, cinsiyet ve diğer yaşam tarzı faktörlerine (örn. Sigara, beslenme ve egzersiz) bağlıdır [83]. Egzersiz, koruyucu bir etkiye sahiptir, çünkü T1DM'li çocuklarda aterosklerozun erken belirteçlerinde azalma ile ilişkilidir [84].

2.1.7.5.1. Patogenez

Zayıf glisemik kontrolün vasküler hastalığa yatkınlığının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İleri sürülen mekanizmalar, sitokinlerin ve protein kinaz C'nin aktivasyonunu içeren uç organ yanıtlarıyla birleştirilmiş ileri glikasyon son ürünleriyle sorbitol birikimini içerir[58]

2.1.7.5.2. Nefropati

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi, 30 ila 300 mg / gün (20 ila 200 mikrogram / dakika) arasındaki kalıcı albümin atılımı olarak tanımlanan orta derecede artmış albuminüri'dir (eski adıyla mikroalbüminüri). Başarılı bir şekilde tedavi edilmezse, orta derecede artmış albuminüri, > 300 mg / gün (> 200 mikrogram / dakika) kalıcı albümin atılımı olarak tanımlanan açık proteinüriye (eski adıyla makroalbüminüri) kadar ilerleyebilir[58].

Diyabetik nefropati oranları, birkaç grupta son on yılda, glisemik kontrolün düzelmesi ile birlikte azalmıştır. Bununla birlikte, albuminüri, T1DM'li bireylerin önemli bir kısmında gelişir ve daha uzun diyabet süresi ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkilidir. Ortalama glikolize hemoglobin (A1C) konsantrasyonları ile ölçülen glisemik kontrol, albuminüri riskinin güçlü bir öngördürücüsüdür. Bununla birlikte, A1C düzeyleri <8.5% olan hastalarda bile, 20 yaşına kadar albuminüri gelişme riski yaklaşık% 15'tir. Overt proteinüri, ortalama olarak 18.5 yaş grubunda, hastaların yüzde 14'ünde gelişmiştir.

Albuminüri taraması, tedavini renal hastalığın ilerlemesini tersine çevirebileceği veya önlenebileceği bir zamanda tanı ve tedavisini sağlar. Tedavi ile, orta derecede artmış albuminüri tersine çevrilebilir ve renal hastalığın ilerlemesi durdurulabilir. Nefropati aşıkâr proteinüriye kadar ilerledikçe geri dönüşümsüz hasar oluşur ve son dönem böbrek yetmezliği riski artar. Diyabetik nefropatinin prognozu, iyi glisemik kontrol, agresif antihipertansif tedavi ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı ile dramatik olarak düzelmiştir.

Sigara, mikroalbuminürinin aşırı nefropatiye ilerleme riskini önemli ölçüde artırmaktadır . Buna ek olarak, hipertansiyon nefropati riskini ve ciddiyetini arttırır. Çalışmalar, diyabetin erken başlangıcının diyabetik nefropatiye ilerleme oranını etkileyip etkilemediği konusunda çelişkilidir[58].

2.1.7.5.3. Hipertansiyon

Diyabetli ergenler genellikle sağlıklı ergenlere göre daha yüksek sistolik ve diyastolik tansiyona sahiptir. 24 saat ambulator kan basıncı monitörizasyonu kullanılan iki çalışmada, diyabetli çocuklarda diyabetik olmayan kardeşlerine kıyasla sistolik ve diyastolik basıncın arttığı bildirilmiştir [85, 86]. Hipertansiyon için risk faktörleri arasında etnik köken (azınlık grupları), obezite ve zayıf glisemik kontrol bulunmaktadır [82]. Tansiyon yükselmeleri, ılımlı olarak artmış albuminüri gelişimi ile ilişkilidir[86] ve albuminüri olan hastalar albuminüri bulunmayanlara göre daha yüksek kan basıncına sahiptir.

2.1.7.5.4. Retinopati

Diyabetik retinopati riski, erişkinlerde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, daha uzun süre diyabet süresi ve daha kötü glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir. Çocuklardan gelen gözlemsel veriler bu aynı ilişkileri doğrulamaktadır.

Retinopati ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve genetik yatkınlık bulunmaktadır.

Aşağıdakiler, T1DM'li hastalarda görülen retinal değişikliklerin kısa bir özetidir.

Arka plan retinopati, dilate retina venülleri, mikroanevrizmalar ve kılcal kaçak da dahil olmak üzere en eski retinal değişiklikleri tanımlar . Bu değişiklikler maküla yakınında olması durumunda görme keskinliği kaybı meydana gelebilir.

Preproliferatif retinopati, oklüzyona proksimal küçük alev şeklindeki leke kanamaları ve oklüzyonun distalindeki "pamuklu yün" veya "yumuşak eksudatlar" olarak görülen retinal mikroenfarktlarla retinopatinin ikinci evresidir.

Proliferatif retinopati en şiddetli formdur. Retinal iskemi, yeni retinal kan damarlarının çoğalması , daha ileri kanamalar, fibrovasküler proliferasyonun daralmasından kaynaklanan skarlaşma ve retina dekolmanını içerir.

T1DM'li çocuklarda ve ergenlerde retinopati varsa, genellikle arka planda veya preproliferatif aşamadır[58].

2.1.7.5.5. Nöropati

Diyabetik polinöropatiyi taramak için, 10 yaş ve üstü çocuklarda (veya ergenlik başlangıcında) yılda en az bir kez titreşim (128 Hz ayarlama diyapozon kullanılarak) ve basınç hissi (10 g monofilament kullanılarak) ve propriyosepsiyon için test yapılması önerilir. Diyabet tanısından beş yıl sonra başlayarak . Kapsamlı bir ayak değerlendirmesi, nöropatik ağrı belirtilerinin değerlendirilmesi, ayağın muayenesi, dorsalis pedis ve posterior tibialis nabızlarının değerlendirilmesi ve patellar ve ayak bileği reflekslerinin değerlendirilmesini içermelidir. Buna ek olarak, hastalar dinlenme taşikardisi, egzersiz intoleransı, kabızlık ve gastroparezi semptomları (bulantı, kusma ve

erken doyma) içeren diyabetik otonom nöropatinin belirtileri ve semptomları için taranmalıdır[58].

Semptomatik diyabetik nöropati, T1DM'li çocuklarda ve ergenlerde nadir olmasına rağmen, pediatrik hastaların yüzde 68'inde nörolojik fonksiyonda subklinik bozukluk bildirilmiştir . Çocuklarda periferik ve otonomik nörolojik sistemler etkilenebilir.

Periferik polinöropati -Periferik sinir fonksiyonlarında bozulma sinir iletimini ve duyuşsal algıyı içerir[58].Periferik nöropatinin en erken kanıtı, "eldiven ve çorap" dağılımını etkileyen distal duyuşsal kayıp (distal simetrik sensorimotor polinöropati) olup, en iyi 10 g monofilament ile test edilmiştir.Bununla birlikte, sinir iletim çalışmaları, duyuşsal nöropati yerine subklinik motor nöropati prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır[87].

Otonom nöropati - Bozulmuş otonomik fonksiyonlar, anormal kalp hızı değışkenliği ve postürel tansiyon kontrolü, karanlığa pupil adaptasyonu ve titreşim eşığını içerir . Puberte, diyabetik kardiyak otonomik disfonksiyonun gelişimi için kritik bir zamandır.

Diğer mikrovasküler komplikasyonlara benzer şekilde, diyabetik nöropati riski, zayıf glisemik kontrol ve daha uzun hastalık süresi ile artar . Gelişmiş glisemik kontrol, diyabetik hastalarda sinir fonksiyonunu iyileştirir[58].

2.1.7.5.6. Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalık, T1DM'li erişkinlerde morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Örneğin, 1990'lı yıllarda Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmada, diyabetli erişkin erkeklerde önemli kardiyovasküler hastalık riski dört kat artmış ve yetişkin kadınlarda sağlıklı bireylere göre sekiz kat artmıştır[88]. Çocukluk çağında klinik olarak belirgin hastalık nadiren görölmesine rağmen, kardiyak fonksiyon ve serum lipid profillerindeki anormallikler, diyabet sürecinde hastalık sürecinin erken başladığını

göstermektedir. T1DM'li çocuklar, metabolik olarak indüklenen kardiyomiyopatiyi temsil ettiği düşünülen hipertansiyon veya nefropati bulunmadığında dahi, sol ventrikül boyutunu azaltmış ve inme hacminde azalma sağlamıştır [89]. Uzun süredir kötü kontrol edilen diyabetli çocuklarda azalmış miyokard kontraktilesi bildirilmiştir ve kardiyak fonksiyonda subklinik değişiklikler daha erken saptanabilir [90].

Diyabetik çocuklarda dislipidemi, aterosklerotik değişiklikler ve vasküler sertlik, sağlıklı çocuklardan daha sıktır ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkilidir [91-93].

2.1.7.6. Diğer Komplikasyonlar

T1DM'li pediatrik hastalarda diğer komplikasyonlar şunları içerir:

- Gastroparezis - Postprandiyal antral hipomotilite ve gecikmiş gastrik boşalma, uzun süredir devam eden T1DM'li bireylerin yüzde 30 ila 50'sinde görülür; Buna karşın bazı kişilerde gastrik boşalma hızlanmaktadır[94-99]. Gastrik dismotilite sıklıkla bulantı, kusma, kronik karın ağrısı ve yemek sonrası kabızlık ile ilişkilidir ve zayıf glisemik kontrol ve erken tokluk ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, glisemik kontrolü düşük olan, kalori alımının azaldığı veya diğer önemli gastrointestinal semptomları olan ergenler, tipik olarak sintigrafiyle (gastrik boşalma taraması) uygulanan gecikmeli gastrik boşalma için değerlendirilmelidir. Metoklopramid gastroparezi geliştirmeye yardımcı olur[58].
- Nekrobiyoz lipoidika - Diabetes mellitus ile ilişkili bu enflamasyonlu cilt durumu, diyabetli çocukların yüzde 1-2'sinde görülebilir ve daha kötü glisemik kontrolü olanlarda daha sık görülür. Asemptomatik cilt lezyonları genellikle oval veya düzensiz şekilli, endurasyona uğramış plaklar olarak, santral atrofi ve sarı pigmentasyon şeklinde ortaya çıkar . Bu durumdaki hastalarda diyabetik retinopati ve nefropati riski artar[100].
- Eklem hareketliliği - Esas olarak elleri ve ayakları etkileyen sınırlı hareketlilik, geçmişte T1DM ve diyabet süresi> 5 yıl olan on yaşın üzerindeki hastaların yüzde 9-50'sinde görülmüştür [101, 102]. Daha

yüksek glikolize hemoglobin (A1C), eklem hareketliliğinin kısıtlanması riskini arttırmaktadır [103]. Ciddi durumlarda cildin kalın ve mumlu görünümü vardır. Sınırlı eklem hareketliliği, hasta düz bir yüzeyde parmaklarını düzleştiremediğinde veya iki elini dua pozisyonunda bir araya getirmek istendiğinde ellerini tam olarak yerleştiremediğinde görülür. Sınırlı eklem hareketliliği, zayıf glisemik kontrol (retinopati ve nefropati) ile ilişkili diğer komplikasyonlar ile ilişkilidir. Batı ülkelerinde diyabet kontrolündeki iyileşmeler nedeniyle, bu komplikasyon bugün oldukça nadirdir [104].

- Adet düzensizlikleri – Postmenstrüel kızlarda, yüzde 19'unda menstrüel düzensizlik görülür ve kötü diyabet kontrolü ile sıklığı artar ve A1C yüzde 10'u aştığında en sık rastlanır. Menstrüel sikluslar daha iyi glisemik kontrol ile daha düzenli hale gelir [105].
- Paronişi - T1DM'li ergenler, diyabetik olmayan ergenlere kıyasla yüksek paronişi prevalansı taşırlar. Paronişi riski, diyabet süresi ile birlikte artmakta ve vibrasyon hissinin bozulmasına neden olmaktadır. Zayıf glisemik kontrol (retinopati ve nefropati) ile ilişkili diğer komplikasyonlar ile ilişkilidir[58].
- Kalsiyum, D vitamini ve kemik değişiklikleri - Kalıcı mikroalbuminüri olan diyabetli hastalarda normo-albuminürik diyabetli çocuklara kıyasla 25 hidroksit D vitamini, 1,25 dihidroksi vitamin D ve osteokalsin düzeylerini düşük seviyededir[106]. İdrardaki artmış kalsiyum kayıpları gösterilmiş olup, bunlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı ile iyileşir [107]. T1DM'li çocuk ve ergenlerde sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük bir kemik mineral artış oranı ve azalmış kemik mineral içeriği gösterilmiştir[108, 109].

2.2. Kemik Biyolojisi

Kemikler yapılarına ve bulundukları bölgelere göre, kortikal ve trabeküler kemik diye ikiye ayrılır. Kortikal kemik uzun kemiklerin gövdesini ve bütün kemiklerin dış yüzeyini kaplar. Trabeküler kemik, kemiklerin iç kısımlarını oluşturur. Vücuttaki kemiklerin kütle olarak %80'i kortikal kemik,

%20'si ise trabeküler kemiktir. Bu farklı dokuların yüzey alanlarıda farklıdır örneğin, trabeküler kemiğin yüzey alanı %80 iken, kortikal kemik yüzey alanı sadece %20 dir. Kortikal kemikle, trabeküler kemiğin yeniden yapılanmaya verdikleri cevaplarda farklıdır diğer bir deyişle yapılanım hızları da (turn-over=döngü) farklı olup sırasıyla %25 ile %3 şeklindedir. Kemik büyümesi bebeklikten itibaren başlar ve erişkin yaşlara kadar devam eder. Bu devrede kemiklerin şekil ve boyutlarında değişiklik olur, buna kemiğin yapılanması (Modelling) denir. Kemikler erişkin boyutlara ulaşırlar ve şekillenirler. Daha sonraları kemik sağlığının idamesi için kemiğin devamlı yenilenmesi ve eskiyen kemiğin yerine yenisinin konması gerekmektedir, buna kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) denir. Kemiğin yapılanması (Modelling) süreci çocukluktan itibaren başlar kemik gelişir ve kemik kütlesi 12-15 yaşlarda doruk noktasına ulaşır. Bu devrede kemiğin formasyonu çok fazladır özellikle ergenlik devresinde gonadal steroidlerin ve büyüme hormonun salgılarındaki artışlar kemik kütlesinin artmasına neden olur. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler vardır. Hormonal durum (kadın, erkek), ırksal faktörler, genetik yatkınlıklar, pubertenin zamanı vs bireye ait faktörler, yanında egzersiz, gıdada kalsiyum alımı derecesi gibi çevresel faktörlerde önemlidir[110].

Kemiğin sellüler ve non sellüler komponentleri vardır. Sellüler kısmı %2'si olup osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar oluşur. Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur Ağırlık olarak dokunun %60'ı inorganiktir, %8-10 kadarı su, geri kalanı ise organik maddelerdir. Hacim olarak bu oranlar sırasıyla %40, %25, %35'dir. Organik fazın ağırlık olarak %85- 90'ı Tip I Kollajendir ve geri kalan %10 u kalsiyum bağlayıcı osteokalsin, osteonektin osteopontin, albumin gibi trombospondin, osteopontin, ve fibronektin gibi hücre yapışma ve sinyalizasyon proteinlerinden (matriks GLA proteini ve biglikan ve dekortin gibi proteoglikanlardan) oluşur. Bu proteinlerin bazıları kollajen fibrillerini organize ederler, diğerleri mineralizasyonu ve mineral fazın matrikse bağlanmasını başlatırlar. Mineral faz hidroksiapatittir (Ca ve fosfat) bileşiğidir İnorganik

fazla saf olmayan hidroksiapatitden (HP), $(Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2)$, %22'si diğ er minerallerden oluşmuştur [110].

2.2.1. Kemiğ in Hücreleri

Kemik metabolizması, çeşitli mekanik, elektriksel, kimyasal, manyetik olabilen çevresel sinyallerle regule edilir. Kemiğ in hücresel kompartmanı, bu çevresel sinyallere kemiğ in formasyonu ile, eski kemiğ in lokal resorpsiyonu arasındaki dengeleri değiştirerek cevap verirler. Kemiğ in homeostazı ile ilgili 3 tip hücre vardır: Osteoblastlar Osteoklastlar Osteositler

Osteoblastlar: Embryonik ve postnatal kemik formasyonu ile ilgili olup, mezankimal orijinlidirler . Osteoblastlar kemik matriksinin Tip I kollajenini ve bazı nonkollajen proteinleri sentez ve sekrete ederler. Bu kollajen matrikse, osteoid adı verilir ve olgun kemiğ in oluşumu için gerekli mineralizasyon için adeta bir kalıp görevi görür. Kemik formasyonu yanında osteoblastlar, monosit kökenden gelen hücrelerin olgun osteoklastlara dönmesi için gerekli bazı maddeleri salgılayarak, kemik rezorpsiyonunu uyardıkları gibi, osteoidi parçalayacak nötral proteazlar salgırlar ve osteoklast kaynaklı yeniden yapılanmayı yapacak osteoklastlar için kemik yüzeyini hazırlarlar.

Osteositler: Kemikteki diğ er mezenkimal kaynaklı hücreler osteositlerdir, esas olarak mekanosens riyel hücreler olup, Ca homeostazı ile de yakından ilgilidirler. Bir tip osteoblast olup, bazı transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile osteosit olarak gelişirler. Osteositler apoptozdan kurtulmuş hücrelerdir ve matriks moleküllerini sentez etme kapasitelerini azaltmış ve sonunda kemik matriks içine hapsolmuş durumda bulunurlar.  nemli bir karakteristikleri, oldukça uzun uzantıları ile kemiğ in lakuno-kanaliküler sistemine uzanmalarıdır. Osteositler memelilerin kemiklerinde en bol miktarda bulunan hücrelerdir, kemik hücrelerinin %95'ini oluştururlar, diğ er hücrelerle ve özellikle 3 aylık yaşamları olan osteoblastlarla kıyaslandığında, daha uzun

yaşarlar, yaşam süreçlerinin 25 yıla kadar ulaştığı sanılıyor, komşu osteositler, yüzeyde yerleşmiş osteoblastlarla ve birbirleriyle uzantıları sayesinde, yaygın bir iletişim ağına sahiptirler. Osteositlerdeki bu uzantılar, kimyasal ve mekanik sinyallerin bu ağ içinde çeşitli yöntemlerle iletilmesiyle, kemik homeostazisini sağlarlar[111, 112].

Osteoklastlar: Kemiğin formasyonu, mezankimal kaynaklı osteoblastlar ve yeniden yapılanma olayı ise hematopoietik kaynaklı osteoklastlar tarafından yapılmaktadır[113, 114]. Osteoklastlar kemik homeostazında, devamlı yeniden yapılanma, yeniden şekillenme de etkin rol oynarlar. Bu olay insanlarda her yıl kemiğin %4-10 ununun yenilenmesine neden olur. Bu yeniden yapılanma sırasında Ca homeostazisini de temin ederler. Histolojik olarak osteoklastlar, klasik olarak kortikal kemiği kesen konisel bölgelerde, trabeküler kemiğin ise Howship lakunası denilen yeniden yapılanmaya gidecek yüzeyinde bulunurlar. Çok çekirdekli büyük hücrelerdir, mononükleer hücrelerden kaynaklanmışlardır [112-114]. Kemiği rezorbe etmek için yeni oluşmuş osteoklastlar polarize hale gelirler ve fırırlı bir membran oluştururlar ve bu membran ile kemik matriksine sıkı olarak yapışırlar

2.2.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemik yüzeyleri herhangi bir zaman biriminde formasyona veya rezorpsiyona gidiyor olabilir veya inaktif olabilir. Bu olaylar hem kortikal, hem de trabeküler kemikte yaşam boyu sürer. Kemiğin yeniden şekillenmesi yüzeyde olan bir olaydır. Periostta, endostiumda, haversian kanallarında ve trabeküler yüzeylerde olabilir. Yeniden yapılanma erişkinlerde, iskeletin gücünü ve serum kalsiyumunun idamesini temin eder. Erişkinlerde remodelling, kemiğin resorpsiyonu ile başlar ve yeni kemik yapımı ile sonlanır. Bu olay 90-130 gün sürer . Kemik yapım ve yıkımı iskelette gelişigüzel olmaz, BMU (Bone Multicellüler Unit) denilen 106 birbirinden ayrı bölgede, bu yeniden yapılanma ardışık olarak olur. BMU lar esas olarak kortikal kemikte ise de trabeküler kemikte de vardır. Kemikte olan bu

değişimler kemikte oluşmuş olan mikro hasarların tamiri için gereklidir . Erişkinlerde kortikal yenilenme hızı trabeküler kemiktekine göre 5-10 misli daha fazladır . Normal şartlarda yeniden yapılanmada rezorpsiyon, formasyonla devam eder. Olay sürecinin şu şekilde olduğu kabul edilmektedir: Sessizlik, aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüşüm ve tekrar sessizlik devresi. Kemik yüzeyindeki ufak bir alan önce sessizlik devresinden aktivite fazına geçer buna aktivasyon denir. Bu aktivasyon devresinde osteoklastlar resorbe edilecek alana doğru kemotaksis ile yönlendirilirler ve burada toplanmaya başlarlar ve o bölgede kemik yüzeylerine yapışırlar. Bu kemotaksi bazı büyüme faktörleri ile yönlendirilir. Ayrıca osteoklastlara yapışmış bazı faktörler, osteopontin, osteokalsin, ve osteonektin bu olayda rol oynayan önemli proteinlerdir. Erişkinlerde kemiğin BMU bölgelerinde her 10 saniyede bir, aktivasyon olduğu tahmin ediliyor Erişkinlerde trabeküler kemiğin %80'i ve intrakortikal kemik yüzeylerinin %95 i yeniden yapılanma yönünden inaktiftir. Kemiğin yüzeyi düz ince yassılaştırmış yüzey hücreleri ile kaplıdır, bunlar osteoblastların terminal değişime uğramış halleridir. Bu astar hücreleri denon hücreler ile, kemik arasında bir tabaka şeklinde mineralize olmamış osteoid vardır ve bu hücrelerde çeşitli maddeler için reseptörler vardır ve bunlar rezorpsiyonun başlaması için önemlidir (PTH, PGE2) ve bu hücreler kemiğin üzerini kaplayan bu yüzey osteoidini rezorbe ederek reseptör uyarılarının cevap verirler, böylece mineralize kemik ortaya çıktığı için yeniden yapılanma başlatılabilir. Trabeküler kemikte osteoklastlar terminal boşluğun 2/3'ü derinliğinde bir boşluk yaratmak üzere aşındırırlar. Oluşan kavitenin geri kalanı mononükleer hücreler tarafından daha yavaş olarak oyulur. Geri dönüşüm safhası, rezorpsiyonun tamamlanması ile kemik formasyonunun başlaması arasında geçen zamandır normal şartlarda 1-2 hafta devam eder. Osteoblastlar orada yeni kemik yapımına başlayarak, bu şekilde kaviteyi doldurmaya çalışırlar, zaman içinde mevcut birçok faktörün etkisi ile rezorpsiyon formasyonun önüne geçerse o zaman kavitenin tamamını doldurmada sorunlar yaşanmaya başlandığından kemik kütlelerinde azalmalar meydana gelerek kemik kırılma riski artar [110].

2.3. Osteoporoz

2.3.1. Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize, ilerleyici sistemik bir iskelet hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; postmenapozal 50 yaş üstündeki kadınlarda lomber vertebral, total kalça veya femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) genç popülasyon ortalamasının 2.5SDS altında ise (T-skoru < -2.5) osteoporoz olarak tanımlanır. Bu tanımlama erişkinler için geçerli olmakla birlikte, pediatrik hastalar değerlendirilirken güçlükler neden olur. Çocukluk döneminde henüz doruk kemik kütlesine (DKK)'ne ulaşılmamıştır ve çocuklarda KMY ile kırık ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur. Bazı hastalık gruplarında lomber KMY ile kırık riskini inceleyen ön çalışmalar olmasına rağmen, çocuklarda daha geniş toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır [115-118].

Çocukluk çağında kemik yoğunluğu çalışmalarının kullanılması ve yorumlanması ile ilgili "Pediatrik Tutum Geliştirme Konferansı" ilk 2007 yılında Montreal'de yapılmıştır ve çocuk ve adolesanlarda (5-19 yaş için) DXA ile ilişkili terminolojide; yaş, cinsiyet ve kemik boyutuna göre belirlenen kemik mineral içeriği (KMI) veya alansal KMY Z-skorunun ≤ -2.0 olması halinde "yaşa göre düşük kemik kütlesi" tanımının tercih edilmesi gerektiği, osteoporoz tanısının sadece dansitometrik kriterlere dayanılarak yapılamayacağı ve "osteoporoz" tanımında düşük kemik kütlesi yanında klinik olarak önemli kırık öyküsünün de olması gerektiği belirtilmiştir [119, 120]. Klinik olarak önemli kırık öyküsü için de aşağıdakilerden en azından biri olmalıdır; 1) Alt ekstremitelerde uzun kemik kırığı, 2) Vertebral kompresyon kırığı, 3) Üst ekstremitelerin uzun kemiklerinde iki veya daha fazla kırık [119, 120].

2.3.2. Etiyoloji

Kemik kitlesi ve çocuklar için, genç yetişkin zirve kemik kütlesinin nihai oluşumu, ağırlıklı olarak genetik ile belirlenir. Kalsiyum, fosfor ve D vitamininin diyetle uygun alımı ve emilimi de normal kemik oluşumu için kritik önem taşır. Optimal kemik tahakkuku için kritik olan üçüncü faktör egzersizdir[121].

Kemik mineralizasyonu ve kemik mukavemetini olumsuz yönde etkileyebilecek ve pediatrik osteoporoz ile sonuçlanabilen bir çok durum vardır. Primer osteoporoz, genetik veya idiyopatik orijinli intrinsek iskelet defekti nedeniyle oluşur. Osteogenezis imperfecta (OI), genetik nedenlerin en yaygın şeklidir. Sekonder osteoporoz, hastalık sürecinin veya tedavisinin iskelet üzerindeki etkilerine bağlı olarak çocuklarda kronik sistemik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Sekonder osteoporoz nedenleri; immobilité, lösemi, inflamatuvar durumlar, glukokortikoid terapi, hipogonadizm ve yetersiz beslenme şeklindedir[122].Çocukluk döneminde düşük kemik kütlesinin saptandığı diğer durumlar; rikets, çölyak hastalığı, malabsorpsiyon sendromları, obezite, tip 1 diyabet, miyelomeningosel, uzun süreli oral antikoagülan kullanımı ve epilepsidir[123-125]. Tablo-2’de, çocuklarda kemik kütlesi azalmasına neden olan en sık görülen durumların bazıları listelenmiştir[126].

Tablo 2. Çocuklarda ve Ergenlerde Azalmış Kemik Kütlesi ile İlişkili Durumlar

Genetik durumlar
Osteogenezis imperfekta İdiopatik juvenil osteoporoz Turner sendromu
Kronik hastalıklar
Kistik fibroz Bağ dokusu bozuklukları (lupus, juvenil idiyopatik artrit, juvenil dermatomyozit) İnflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Çocukluk kanseri Serebral felç Kronik immobilizasyon
Anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, spesifik olmayan yeme bozuklukları ve kadın atlet triadını içeren yeme bozuklukları
Endokrin bozukluklar
Cushing sendromu Hipogonadizm Hipertiroidi Hiperparatiroidizm Büyüme hormonu eksikliği Diyabetes Mellitus
İlaçlar
Glukokortikoidler Antikonvulsanlar Kemoterapi Leuprolid asetat Proton pompa inhibitörleri Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Düşük kemik kütlesi olan hastalar asemptomatik olabildiği gibi ciddi kemik ağrısı da olabilir. İdyopatik juvenil osteoporozlu peripubertal bir çocukta daha çok vücudun alt yarısında olan,yavaş başlangıçlı bir ağrı gelişir ve yürüme esnasında rahatsızlığa sebep olabilir. Fizik incelemede; vertebral deformiteler (kifoz, kifoskolyoz), güvercin göğsü deformitesi, vücut üst segment/alt segment oranında azalma,kısa boy, uzun kemiklerde deformiteler veya yürüme bozukluğu olabilir[127].

2.3.4. Tanı

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir. Osteoporoz tanısı için geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile birlikte kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemesi ve uygun durumda kırık riskinin değerlendirilmesi (DSÖ'nün 10 yıllık kırık olasılığı değerlendirme motoru) önemlidir. Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir. Osteoporoz tanısı için absorbsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri ispat edilmediğinden, önerilmemektedir [126].

2.3.5. DXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü

KMY ölçümünde günümüzde önerilen yöntem DXA'dır. DXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitorizasyonunda da faydalıdır. KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalar KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir ve ilerideki olası kırık riskinin mükemmel bir

göstergesidir. Kırık riski KMY'de her bir standart deviyasyon azalması ile iki misli artmaktadır[128].

DXA kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan metoddur. Ölçüm kolaydır. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). Dünya Sağlık Örgütü ve IOF tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir[129].

2.3.5.1. Çocuk ve Adölesanlarda DXA'nın Yorumu ve Raporlanması

KMI ve KMY için lomber vertebral ve tüm vücut ölçümleri en güvenilir ve kolay uygulanabilir iskelet bölgeleridir. Proksimal femur ve tüm kalçayı kapsayan 'kalça' ölçümü büyüyen çocukta iskelet gelişimindeki değişkenlikler ve teknik olarak kullanım zorluğu nedeniyle güvenilir değildir. Bu nedenle DXA ölçümü için "lomber vertebral" ve "tüm vücut (kafa hariç)" tercih edilen bölgelerdir. Büyüme ve gelişmesinde gerilik olan çocuklarda KMY sonuçları boy veya boy yaşına ayarlanmalı veya yaş, cinsiyet ve boy-özgün Z skorlarını içeren referans veriler ile kıyaslanmalıdır. Uygun referans veriler, yaş, cinsiyet ve etnisite göz önüne alınarak kemik ölçümlerinde normal değişkenlikleri karakterize edecek kadar büyük, sağlıklı bir genel popülasyon örneğini kapsamalıdır[119, 120]. Genel olarak lomber vertebral ve/veya kalça ölçümü yapılamadığı durumlarda, hiperparatiroidisi veya ağır obezitesi olanlarda önkol (radius) ölçümü yapılabilir. Yakın zamanda Amerika Pediatri Akademisi, çocuk ve adölesanlarda DXA kullanımı ile ilgili bir klinik rapor yayınlamıştır. Buna göre çocukluk yaş grubunda DXA önerilen durumlar[125]. İdyopatik juvenil osteoporoz veya osteogenezis imperfekta gibi primer kemik hastalıkları kırık riskini ikincil olarak artıran durumlar (kronik inflamatuvar hastalıklar, uzun süreli immobilizasyon, endokrin veya hematolojik hastalıklar, kanser ve kemiğe ters etkileri olan ilaçların

kullanılması) Klinik olarak önemli kırık öyküsü (bacaktaki uzun kemiklerde 1 kırık, kollardaki uzun kemiklerde ≥ 2 kırık veya hafif travmalar sonrası oluşan vertebral kırıklar) Ayrıca risk faktörlerinin söz konusu olduğu şu durumlarda da DXA çekilebilir; kırık esnasında hastanın yaşı, altta yatan durumların ciddiyeti, radyasyon veya kemiğe yıkıcı etkisi olan ilaçların kullanımı ve aile öyküsü. Montreal'de yapılan Pediatrik T utu m Geliştirme Konferansı' nda çocuk ve adölesanlarda osteoporoz tanımı yanında DXA ile ilgili aşağıdaki temel noktalar da belirlenmiştir; Çocuk ve adölesanlarda tek bir DXA ölçümüne dayanarak tedavi kararı verilmemelidir. Çocuk ve adölesanlarda osteoporoz tanısında, dansitometrik kriterleryanında klinik olarak önemli kırık öyküsü olmalıdır. Pediatrik DXA raporlarında T-skoru belirtilmemelidir. "Osteopeni" terimi pediatrik DXA raporlarında kullanılmamalı, "osteoporoz"terimi de klinik olarak önemli kırık öyküsü yoksa pediatrik DXA raporlarında görünmemelidir. KMI veya KMY Z-skoru ≤ -2.0 olduğunda "yaşa göre düşük kemik kütlesi" terimi tercih edilmelidir[119, 120].

2.3.5.2. İskeleti Etkileyebilen Hastalığı Olan Çocuk ve Adölesanlarda DXA Tayini

DXA,kırık riski yüksek olan hastalarda iskelet sağlığının kapsamlı değerlendirilmesinin bir parçasıdır. Bu hastalarda tedavi başlamadan önce ve tedavi monitorizasyonunda klinikle birlikte teknik olarak mümkünse vertebral ve tüm vücut KMI ve KMY ölçülmelidir. Primer kemik hastalığı olanlarda veya kronik inflamatuvar hastalıklar, endokrin bozukluklar veya transplantasyon öncesi gibi potansiyel ikincil kemik hastalığı olanlarda, başlangıçta(klinik tanı konulduğunda)vertebral ve tüm vücut KMI ve KMY ölçülmelidir. Talasemi majorlühastalarda 10 yaşında veya kırık olduğunda DXA ölçümlü yapılmalıdır. Serebral palsy gibi kronik hareketsiz olan çocuklarda da kırık olduğunda DXA ile ölçüm yapılmalıdır. Kemik-aktif ajanla tedavi monitorizasyonunda veya hastalık seyrinde DXA ölçümünü tekrar etmek için en az altı aylık bir süre geçmelidir[120, 125].

2.3.6. Biyokimyasal Kemik Döngü Belirteçleri

Kemiğin rezorpsiyonu (yıkım) ve formasyonu (yapım) sırasında, kanda ve idrarda kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir; bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir. Bu maddelerin tayini yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında fikir sahibi olunur. Kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tanısında yeri yoktur. Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda kırıkları, tedavi almayan hastalarda kemik kayıp hızını, tedavinin 3-6 ayında tekrarlanarak kırık riskinin derecesini, hastanın tedaviye uyumunu ve uygun kullanıp kullanmadığını saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını tayin etmede kullanılabilir. Kemik yıkım belirteçleri: Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptid (NTX) Kemik yapım belirteçleri: Serum kemik spesifik alkalen fosfatazı (BSAP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip I N propeptid (s-PINP) Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)/ Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu (IFCC) tedavinin etkinliğini değerlendirme ve kırık riskini belirlemede standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile kemik yapım belirteci olarak serum PINP, kemik yıkım belirteci olarak ise serum CTX ölçülmesini önermektedir. Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak 2 kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz tam anlaşılmamıştır. Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur[126].

2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus ve Osteoporosis

Geçtiğimiz on yılda, bir takım epidemiyolojik çalışmalar, T1DM'li hastalarda osteopeni, osteoporoz ve kırık riskinde bir artış olduğunu gösterdi[130].

2.4.1. T1DM'li Hastalarda Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteopeni, T1DM'li hastalarda, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm tekniğinden önce dahi tanımlanmıştır[131]. Tek foton absorbsiyometri (SPA) veya dual foton absorbsiyometri (DPA) gibi KMY'yi ölçmek için daha eski tekniklerle yapılan birçok çalışma, KMY'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1DM'li ergen ve erişkinlerde daha düşük olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar, dual X-ray absorbsiyometri (DXA) gibi KMY'yi ölçmek için daha yeni teknolojileri kullanarak yapılan son çalışmalarla da belirtilmiştir. Ancak, çalışmaların tümünde veriler tutarlı değildir.

Literatüre bakıldığında, T1DM'li hastaların osteoporoz ve kırık riskinin yüksek olduğu açıktır[130].

2.4.2. T1DM'li Hastalarda Kemiği Etkileyen Faktörler

Prepubertal başlangıçlı T1DM'li çocuklarda kemik yapımının azalması ve pik kemik kütlesinin yetersiz büyümesinin ilerleyen yaşlarda düşük kemik gücü ve osteoporozla önemli katkıda bulunan bir faktör olduğu ileri sürülmüştür[132]. T1DM'li erkekler benzer yaştaki kadınlara kıyasla osteopeni veya osteoporozla daha yatkın olma eğilimindedirler. Östrojen yeterliliği ve / veya östrojen esaslı oral kontraseptif hapların kullanımı, kadınlarda daha yüksek kemik kitlesine neden olabilir. Ayrıca, hipogonadizm, T1DM'li erkeklerde oldukça yaygındır ve erkeklerde osteoporozla katkıda bulunabilir [130]. KMY'yi etkileyebilecek bir diğer faktör vücut kütle indeksi (VKİ) 'dir. Çalışmalar düşük VKİ'nin daha yüksek osteoporoz insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yağ dokusu, mekanik yükleme sağlamanın yanı sıra, adipositokinlerin aktivitesi boyunca KMY'yi de artırır. T1DM'li hastalarda VKİ düşüktür ve bu nedenle osteoporoz gelişme eğilimindedirler[133]. T1DM'li hastalarda hiperglisemi, fonksiyonel hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği ve vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler sırasında hiperkalsiüri sonucu negatif bir kalsiyum dengesi bulunur [130]

Bir dizi çalışma, T1DM'li hastalarda zayıf glisemik kontrolün osteopeni ve osteoporoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir[134, 135]. Uzun süre glisemik

kontrolün zayıf olması mikrovasküler komplikasyonlara neden olabilir ve çeşitli mekanizmalarla kemik yoğunluğunu azaltabilir . Retinopati ve nöropati, nefropati hiperkalsiüriye neden olurken diyabetli hastaları yatkın hale getirebilir ve vitamin D eksikliğine neden olan D vitamini metabolizmasını değiştirebilir [130]. Ayrıca, diyabetik nefropatili hastalarda loop diüretik kullanımı düşük KMY ile ilişkilidir Çünkü bu ilaçlar renal kalsiyum atılımına neden olurlar[136].

T1DM'li hastalar otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün bozukluk riski taşırlar[137]. Klinik gözlem, üç otoimmün hastalığın (Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı ve tiroidit) kümelenmesinin osteopeni oluşumunu önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Kemik zayıflığının, endokrin veya beslenme mekanizmaları nedeniyle sadece bir komplikasyon olarak değil, aynı zamanda immüno-düzenleyici bir dengesizlik sonucunda da olabileceği düşünülmektedir[138].

T1DM'li hastalarda Turner Sendromu ve Klinefelter Sendromu osteoporoz için daha yüksek risk oluşturabilir[139, 140].

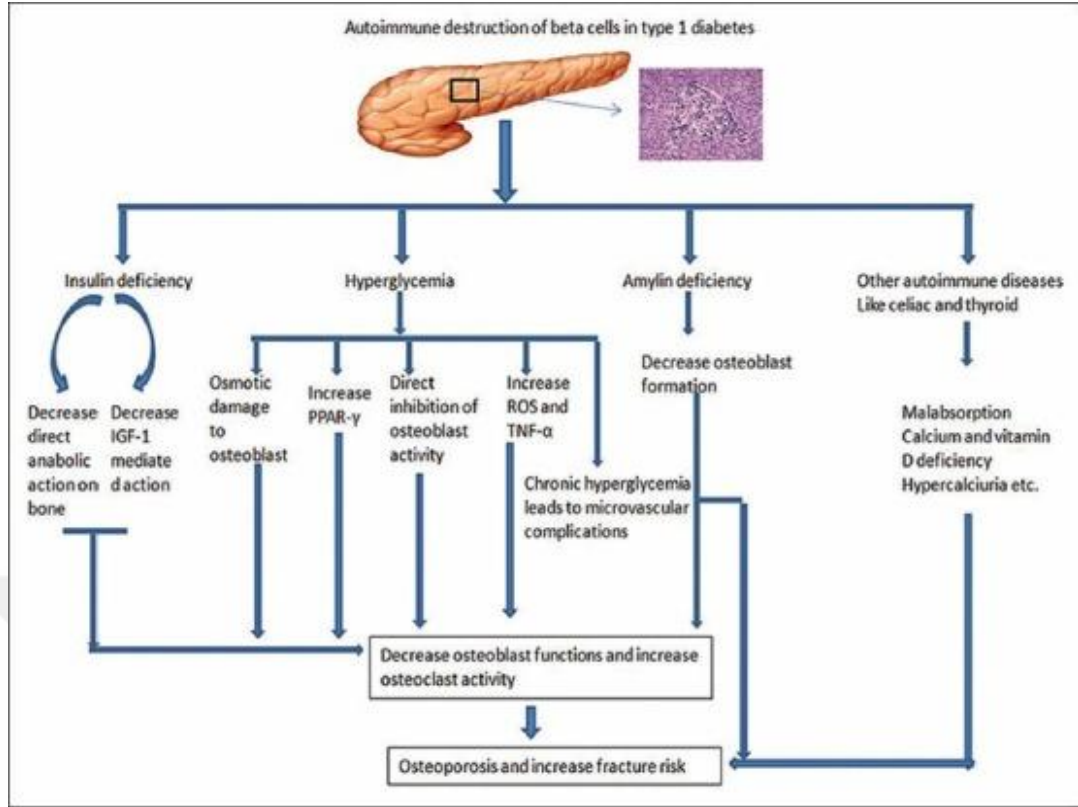
2.4.3. T1DM'de Osteoporoz İçin Potansiyel Mekanizmalar

Erken yaş ve ergenlik döneminde kemiğin büyümesi, "modelleme" adı verilen ve yetişkinlerde oluşan remodelingten farklı olan bir süreçtir. Modellemede, osteoblast, osteoklast tarafından şekillendirilen kemiği uzatma işlevini görür[141]. Gonadal steroidler, insülin, büyüme hormonu, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi çok sayıda hormon, modelleme sürecinde hayati bir rol oynar; bu da pik kemik kütlesi elde edilmesine neden olur. Bu hormonlardaki herhangi bir değişiklik, osteopeni ve osteoporoz ile sonuçlanabilecek düzenlenmiş kemik modelleme süreciyle ilişkilidir. T1DM'li hastalarda osteopeni veya osteoporoz gelişimi için birçok teori ileri sürülmüştür. İnsülin eksikliğinin ve hipergliseminin kemik gelişimi üzerindeki olumsuz sonuçları aşağıda özetlenmiştir;

T1DM, neredeyse insülinin tam eksikliği ile sonuçlanan beta hücrelerin otoimmün destrüksiyonu ile karakterizedir ve hiperglisemiye neden olur[142].

Hiperglisemi kemik gelişimini çeşitli şekillerde etkiler; (1) ozmotik hasar ya da osteoblast olgunlaşmasından sorumlu gen ekspresyonunu baskılayarak osteoblasta zarar verir [143]. (2) mezenkimal kök hücrelerden adipogenezi arttıran PPAR γ 'yi artırır ve böylece kemik oluşumunu ve pik kemik kütlesini düşürür [144, 145]. Pioglitazon gibi glitazonlar, PPAR γ agonistleridir ve daha fazla kırık ve düşük kemik kitlesi ile ilişkilidir. (3) Farelerde yapılan çalışmalar ve in vitro çalışmalar, hipergliseminin, kemik oluşumunu doğrudan inhibe ettiğini ortaya koymuştur. (4) Hiperglisemi aynı zamanda, osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe eden ve osteoblastik apoptozu arttıran TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesine de neden olur. (5) Hiperglisemi, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini artırabilen reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olabilir. (6) Kronik hiperglisemi, retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyon gelişmesine yol açar. İleri retinopati, diyabetik nöropatinin varlığı ile daha da şiddetlenen görme bozukluğuyla düşme riskini artırır. Buna ek olarak, nefropati, diyabetli hastalarda osteoporozu arttıran protein kaybında artışa neden olabilir[130].

[Şekil 1]



Şekil 1. T1DM'de Osteoporozise neden olan potansiyel mekanizmalar

T1DM'li bazı hastalarda pik kemik kütlesinin belirgin şekilde düşmesi, insülinin kemik üzerinde anabolik etkilere sahip olduğu hipotezine yol açmıştır[146]. Bu nedenle, insülin eksikliği olan T1DM'li hastalar osteoporoz riski altındadır. Bu hipotez, T2DM'li hiperinsülinemik hastalarda KMY'nin daha yüksek olması gerçeği ile doğrulanmaktadır. İnsülinin anabolik etkisinin altında yatan mekanizma ya osteoblastın doğrudan uyarılması ya da dolaylı olarak RUNX2'nin transkripsiyonunu arttırarak olabilir[110, 111]. Dahası, insülinin etkilerinin birçoğuna insülin benzeri Büyüme Faktörü- 1 (IGF) aracılık ettiği bilinmektedir[112]. Kontrolsüz T1DM'li hastalarda IGF-bağlayıcı proteinlerin, özellikle de IGFBP3'teki artışa bağlı olarak serbest IGF-1 seviyeleri düşüktür[113]. Dolayısıyla, insülin eksikliğinin bir sonucu olarak düşük IGF-1, pik kemik kütlesinin düşük artışı ile sonuçlanabilecektir. Ayrıca, T1DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisinin KMY'yi stabilize ettiği gösterilmiştir[133] [Şekil 1].

İnsülin'e ek olarak, T1DM'li hastalarda amilin (IAPP) eksikliği vardır; Pankreatik beta hücreler tarafından insülinle birlikte salgılanan bir hormondur. Kemirgen T1DM modellerinde amilinin osteoblastik proliferasyonu ve aktiviteyi baskı altına alırken osteoblastik ve kondrosit çoğalma aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir[114].

T1DM, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün sendromlarla ilişkilidir. Çölyak hastalığı D vitamini eksikliği, malabsorpsiyon, kilo kaybı ve IGF-1'deki azalma gibi çeşitli mekanizmalarla çocuklarda düşük KMY ve osteoporoz ile sonuçlanır[115].

2.4.4. T1DM'de Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz için tanısal yöntemler diyabetli veya diyabetli olmayan kişilerde benzer olmakla birlikte, diyabetli hastalara bazı ilave hususlar uygulanmalıdır[133]. DXA, erişilebilirlik, tekrarlanabilirlik, hız ve iyonize radyasyona düşük maruz kalma nedeniyle çocuklar, ergenler ve yetişkinler için standart kemik görüntüleme yöntemidir[116, 117]. T1DM'li çocuklarda KMY'yi nasıl ve ne zaman ölçeceği konusunda kılavuzlar yoktur. Uluslararası Klinik Densitometri Derneği (ISCD), DXA ile ölçülen kemik kütlesinin, benzer yaş, cinsiyet ve mümkünse ırk / etnisite ile Z-skoru hesaplamak için elde edilen referans değerleri ile karşılaştırılabilen BMC veya bölgesel KMY olarak raporlanmasını önermektedir[118]. DXA'nın T1DM'li hastalar için kullanıldığında olası bir dezavantajı, T1DM'li çocukların kemiklerinin küçük olması nedeniyle kemik büyüklüğü ve geometrisini hesaba katmamasıdır[132]. Başka bir kemik değerlendirme tekniği olan periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) bu sınırlamanın üstesinden gelebilir. Hacimsel görünen BMD, kesitsel alanı (CSA) ölçer ve ayrıca kortikal ve trabeküler kemiği ayırt eder[119]. Kırık riskinin hesaplanmasını kolaylaştırmak için WHO'nun FRAX® aracı mevcuttur[120].

2.4.5. T1DM'de Osteoporozun Önlenmesi

Veriler, T1DM tanısından itibaren kemik büyümesinin azaldığını gösterdiğinden, önleyici stratejiler baştan düşünölmeli ve diyabet yönetimine dahil edilmelidir. Fiziksel aktivite, çocukluk ve ergenlik döneminde kemik büyümesi ve kemik kuvvetini arttırmanın en iyi yoludur[130]. T1DM'li çocuklar düzenli fiziksel aktivite yapmaya teşvik edilmelidir. Bu çocuklarda vitamin D eksikliği yaygındır. kalsiyuma ek olarak D vitamini replasmanının, T1DM'li çocuklarda KMY'yi iyileştirdiği bulunmuştur. Bu nedenle, T1DM'li tüm çocuklar yeterli kalsiyum alımına (1200 mg / gün) ve eksik oldukları takdirde D vitamini replasmanı önerilmelidir. Retinopati ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar osteoporoz ve kırık riskini artırabilir. Bu komplikasyonların önlenmesi ve erken tedavisi T1DM hastalarına fayda sağlar. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), yoğun insölin tedavisinin bu mikrovasköler komplikasyonların riskini% 35-60 azalttığını açıkça ortaya koymuştur[127]. Bu nedenle hekimler, T1DM'li hastalarda hipoglisemiye neden olmadan A1c hedefine ulaşmaya çalışmalıdır. Yüksek riskli hastalarda glitazon ve diüretik gibi belirli ilaçlardan kaçınılmalıdır[130]. Ayrıca, ilişkili otoimmün hastalığın tedavisi osteoporozu önleyebilir. Örneğin, çölyak hastalığı olan hastalarda glutensız diyet KMY'yi artırır[121, 122].

2.5.Sklerostin

Sklerostin osteositler tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Kemik büyümesini regöle eden Wnt/ β katenin sinyal yolağının bir inhibitörüdür. Hem erkeklerde hem kadınlarda serum seviyeleri yaşla birlikte artar. Kemik mineral yoğunluğu ile pozitif,kemik turnover markerlarıyla negatif korelasyon gösterir. Bu durum, yüksek KMY'de osteosit sayısının fazla olacağından serum sklerostin seviyesinin osteosit sayısını yansıttığını akla getirmektedir [147].

Mevcut kanıtlar, sklerostinin muhtemelen bir endokrin hormon olarak değil, kemik metabolizmasının lokal / parakrin düzenleyicisi olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır. Yine de, insanlarda dolaşan sklerostin

seviyeleri kemik mikro ortamındaki değişiklikleri yansıtır, ancak bu gözlem için istisnalar olabilir. Mevcut testleri kullanarak dolaşımdaki sklerostin seviyelerinin hem hormonal uyarılara hem de çeşitli normal fizyolojik ve patofizyolojik koşullara yanıt olarak değiştii gösterilmiştir [123].

2.6. Osteokalsin

Osteokalsin, olgun osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen küçük bir proteindir (49 amino asittir). Serum osteokalsin, osteoblast fonksiyonunun spesifik bir markeri olarak düşünülür; çünkü seviyeleri kemik oluşum hızı ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte, peptid serumda hızla bozulur ve sağlam ve parçalanmış bölümler serum içinde bir arada bulunur. Osteokalsin fragmanlarının serumda ortaya çıkan heterojenliği, bu belirtecin kullanımı ile sınırlamalara yol açmaktadır[124].

Serum osteokalsin, sirkadyen bir ritmini takip eder, gece yarısı pik yapar ve öğleden sonra öğle vakti arasında en düşük değerdedir. Osteokalsin en yüksek seviyeleri ergenlik döneminde gözlenirken, her iki cinsiyette de yaşla birlikte azalma görülmekle birlikte erken postmenopozal dönemde geçici bir artış gözlenir. Osteokalsin, hipertiroidili hastalarda ve bir kırığı takip eden aylarda artar. Osteokalsin, kemik kaybı açısından klinikte kemik döngüsünü değerlendirmek ve antiosteoporotik ilaçların etkilerini tanımlamak için kullanılan belirteçlerden biridir. Sabah açlıkta örnek alınıyorsa, testin performansı tatmin edicidir[125].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2016 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğince takibi devam eden ve çalışma grubu olarak belirlenen pubertal dönemdeki 91 diyabetik hasta 0-5 yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlenen, 5-10 yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlenen ve 10 yıldan fazla süredir Tip 1 DM tanısı ile izlenen olmak üç gruba ayrılmıştır. Çocuk Endokrinoloji kliniğince takibi devam eden hastaların rutin poliklinik kontrollerinde kan alınması sırasında kemik yıkım ve yapım markerları çalışılması için kan alınacak ve hastalara kemik mineral dansitometresi ölçümü için randevu verilerek veriler elde edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 28/09/2016 tarihli 20478486-323 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca hasta yakınlarına çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam formu alınmıştır. Ayrıca çalışmamız Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından finansal olarak desteklenmektedir.

3.1. Katılımcıların Dahil Olma Kriterleri

- Diabetes Mellitus tanısı konmuş hastalar
- Ek komorbiditesi olmayan hastalar
- Kemik metabolizmasını etkileyecek hastalığı bulunmayanlar
- Puberte dönemindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Katılımcıları Dışlama Kriterleri

- Tıbbi olarak kanıtlanmış ek komorbiditesi olan hastalar
- Verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar
- Kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar

- Herhangi bir nedenle oluşmuş kemik fraktürü öyküsü olanlar
- Geçmişte uzun süreli immobilizasyon öyküsü olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.3. DXA ile Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Ölçümü

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bireylere Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp anabilim dalı tarafından kemik mineral dansitometrisi ile ölçüm yapılmıştır. Hastanın DXA ile kemik mineral ölçümü sırasında aldığı eşdeğer doz çok düşük düzeyde olup, 1-10 mikro Sievert (Sv)'tir ve günlük doğal radyasyon dozu düzeyindedir (7 mikro Sv). Eşdeğer doz, DXA uygulamaları esnasında hastanın veya saçılma nedeniyle teknikerin maruz kaldığı iyonizan radyasyon dozunun Sievert (Sv) cinsinden ifadesidir.

Tüm erişkin hastalarda postero-anterior (PA) L1- L4 lumbal vertebra lar ya da femur proksimalinden KMY ölçülmüştür. AP için hasta düz merkeze yerleştirilmiştir. Dizlerinin altına kalça 90 dereceye gelecek şekilde yastık/aparat yerleştirilmiştir. Torakal 12. kosta ve iliak kanatlar izlenebilmiştir. Lateral pozisyonda elde edilen vertebral KMY değerleri kullanılmamıştır.

3.4. Sclerostin Analizi

Sclerostin analizi serum örneklerinden enzim linked immuna assay (Elisa) yöntemi ile ticari kitlerle (R&D Systems a Biotechne Brand, Quantikine ELISA, ABD) kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay precision değerleri, 308 pg/mL konsantrasyonda % 2; 577 pg/mL konsantrasyonda % 1.8, 1208 pg/mL konsantrasyonda % 2.1 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri 315 pg/mL konsantrasyonda % 8.2; 591 pg/mL konsantrasyonda % 10.8, 1234 pg/mL konsantrasyonda %9.6 olarak hesaplanmıştır. Kitin sensitive 1.74 pg/mL olarak belirtilmiştir.

3.5. İstatistiksel Metod

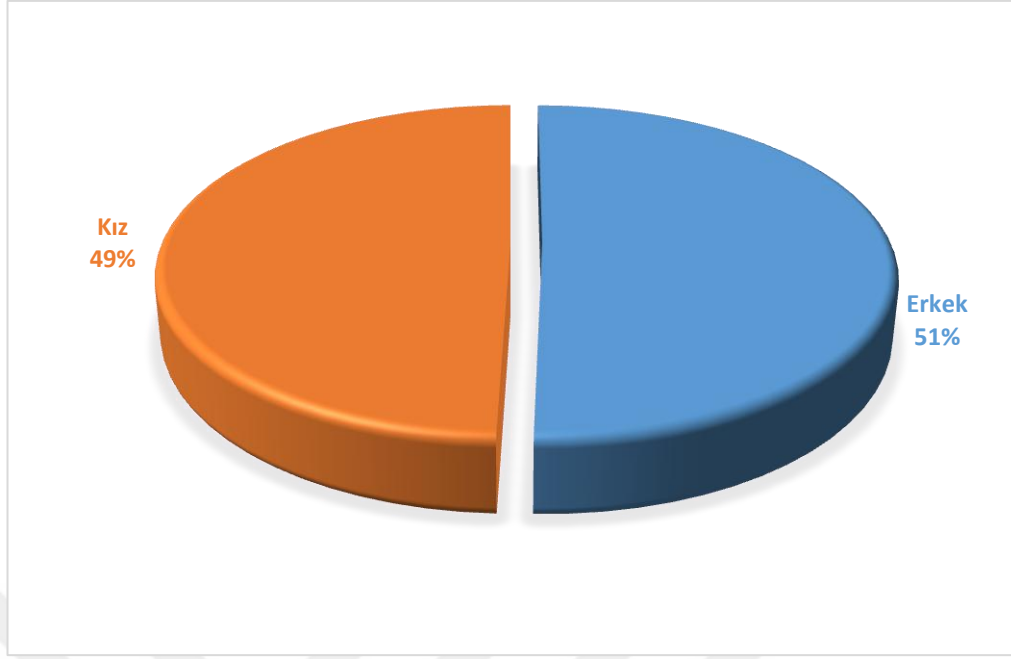
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 46'sı erkek 45'i kız olmak üzere toplam 91 Tip 1 Diyabet hastası ile tamamlanmıştır. Bu hastaların %44'ünün tanı yılı 0-5 yıl arasındadır. Hastaların boy ortalaması $161,13 \pm 11,94$ cm, kilo ortalaması $55,0 \pm 12,8$ kg ve VKİ ortalaması $20,9 \pm 3,4$ (kg/m²) bulunmuştur. Hasta grubunun Z skoruna bakıldığında ise %84,6'sının normal olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya alınan Tip 1 diyabet hastalarının tanımlayıcı özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	46	(50,5)
	Kız	45	(49,5)
Boy		$161,13 \pm 11,94$	(130-180)
Kilo		$55,0 \pm 12,8$	(28-90)
VKİ		$20,9 \pm 3,4$	(14,1-32,3)
Diyabet tanı yılı	0-5 Yıl	40	(44,0)
	5-10 Yıl	32	(35,2)
	10 Yıldan Fazla	19	(20,9)
Z skoru grup	Osteoporoz	9	(9,9)
	Osteopeni	5	(5,5)
	Normal	77	(84,6)
Toplam		91	(100)



Şekil 2. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

BMD ve düzeltilmiş Z skoru değerlerinin ortalamaları sırasıyla $0,966 \pm 0,173$ ve $0,85 \pm 1,81$ hesaplanmıştır. Osteokalsin ve Sklerostin değerlerinin ise ortanca ve 25-75 persentil değerleri hesaplanmıştır. Osteokalsin için ortanca değer 17,30 ve sklerostin için ise 58,4'dür (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların BMD, düzeltilmiş Z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri

	Ort.	s.s.	Min.	Max.
L1-L4 BMD	0,966	$\pm 0,173$	0,469	1,266
Total Vücut BMD	1,022	$\pm 0,125$	0,661	1,273
Düzeltilmiş Z skoru	0,85	$\pm 1,81$	-3,48	5,30
Osteokalsin*	17,30	(9,20-32,50)		
Sklerostin*	58,4	(40,8-97,8)		

*ortanca ve 25-75 persentil kullanılmıştır.

Cinsiyete göre BMD,düzeltilmiş z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri incelendiğinde cinsiyet ile osteokalsin ve sklerostin arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Osteokalsin değeri erkeklerde (ortanca 23,8) kızlara (ortanca 14,70) göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur(p:0,006). Sklerostin değeri de erkeklerde (ortanca 79,6) kızlara (ortanca 42,7) göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyetlere göre BMD, düzeltilmiş Z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri

	Erkek		Kız		P
	Ort.	s.s	Ort.	s.s.	
L1-L4 BMD	0,991	±0,161	0,940	±0,183	0,112
Total Vücut BMD	1,071	±0,105	0,972	±0,126	<0,001
Düzeltilmiş z skoru	1,02	±2,00	0,67	±1,60	0,662
Osteokalsin*	23,80	(13,8-32,8)	14,70	(6,41-20,60)	0,006
Sklerostin*	79,6	(49,5-107,5)	42,7	(28-72)	0,001

* ortanca ve 25-75 persentil kullanılmıştır.

Erkek ve kızlarda tanı yıllarına bakıldığında; erkeklerde %43,5 oranında 0-5 yıl ve %32,6 oranında 5-10 yıl, kızlarda ise %44,4 oranında 0-5 yıl ve % 37,8 oranında 5-10 yıl görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre tanı alma süreleri

Tanı Yılı No	Erkek		Kız		p
	n	%	n	%	
0-5 Yıl	20	(43,5)	20	(44,4)	0,745
5-10 Yıl	15	(32,6)	17	(37,8)	
10 Yıldan Fazla	11	(23,9)	8	(17,8)	
Toplam	46	(100)	45	(100)	

Z skoru gruplarının cinsiyete göre dağılımını incelediğimizde erkeklerin %84,8'i, kızların ise %84,4'ü normal bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Z skoruna gruplarının cinsiyete göre dağılımını

Z skoru grup	Erkek		Kız		p
	n	%	n	%	
Osteoporoz	6	(13,0)	3	(6,7)	0,246
Osteopeni	1	(2,2)	4	(8,9)	
Normal	39	(84,8)	38	(84,4)	

Z skoru gruplarının tanı yıllarına baktığımızda osteoporoz olanların %5,6'sı 5-10 yıl, osteopeni olanların %60'ı 10 yıldan fazla, normal olanların %51,9'u 0-5 yıl olduğu görülmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Z skoru gruplarının tanı yılına göre dağılımını

Tanı Yılı	Z skoru grup						P
	Osteoporoz		Osteopeni		Normal		
	n	%	n	%	n	%	
0-5 Yıl	0	(0)	0	(0)	40	(51,9)	0,04
5-10 Yıl	5	(55,6)	2	(40,0)	25	(32,5)	
10 Yıldan Fazla	4	(44,4)	3	(60,0)	12	(15,6)	

Tanı yıllarına göre Z skoru gruplarının oranları incelendiğinde ise 0-5 yıl grubunun tamamı normal, 5-10 yıl grubunun %78,1'i normal, 10 yıldan fazla grubunun ise %63,2'si normal olarak görünmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Z skoruna gruplarının diyabet tanı yılına göre dağılımını

Z skoru grup	Tanı Yılı						P
	0-5 Yıl		5-10 Yıl		10 Yıldan Fazla		
	n	%	n	%	n	%	
Osteoporoz	0	(0)	5	(15,6)	4	(21,1)	0,04
Osteopeni	0	(0)	2	(6,3)	3	(15,8)	
Normal	40	(100,0)	25	(78,1)	12	(63,2)	

Z skoru gruplarının BMD, osteokalsin ve sklerostin değerlerine baktığımızda normal grubunun BMD ve düzeltilmiş z skoru ortalamaları diğer gruplara göre yüksektir. Osteokalsin ve sklerostin değerleri için anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Z skoru gruplarına göre BMD, osteokalsin ve sklerostin düzeyleri

		Z skoru grup			p
		Osteoporoz	Osteopeni	Normal	
L1-L4 BMD	Ortalama	0,902	0,743	0,988	<0,001
	±ss	±0,248	±0,116	±0,155	
	Minumum	0,469	0,588	0,555	
	Maksimum	1,266	0,877	1,248	
Total Vücut BMD	Ortalama	,990	,872	1,036	0,024
	±ss	±0.191	±0.105	±0.111	
	Minumum	,661	,760	,682	
	Maksimum	1,214	1,023	1,273	
Osteokalsin*	Ortanca	22,90	15,40	16,6	0,682
	25-75 per.	(18,7-23,4)	(3,6-24,2)	(9,62-32,8)	
Sklerostin*	Ortanca	56,5	40,8	59,1	0,861
	25-75 per.	(55,3-815)	(28-106,8)	(40,2-97,8)	

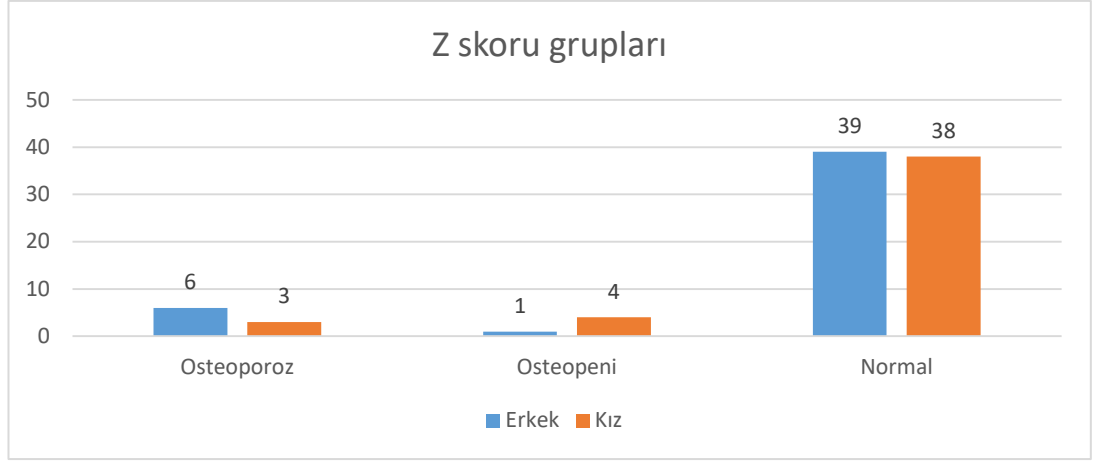
* ortanca ve 25-75 persentil kullanılmıştır.

Tanı yılı gruplarıyla BMD, düzenlenmiş z skoru, osteokalsin ve sklerostin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Diyabet tanı yılı gruplarına göre BMD, düzeltilmiş z skoru, osteokalsin ve sklerostin düzeyleri

		Tanı yılı			p
		0-5 Yıl	5-10 Yıl	10 Yılden Fazla	
L1-L4 BMD	Ortalama	0,975	0,947	0,979	0,739
	±ss	±0,140	±0,213	±0,168	
	Minumum	0,687	0,469	0,689	
	Maksimum	1,234	1,266	1,248	
Total Vücut BMD	Ortalama	1,036	,995	1,040	0,577
	±ss	±0.099	±0.152	±0.124	
	Minumum	,852	,661	,836	
	Maksimum	1,273	1,220	1,240	
Düzeltilmiş Z skoru	Ortalama	1,39	0,55	0,20	0,300
	±ss	±1,14	±1,99	±2,36	
	Minumum	-0,55	-3,01	-3,48	
	Maksimum	3,90	5,30	3,31	
Osteokalsin*	Ortanca	18,55	16,55	15,40	0,259
	25-75 per.	(13,45-34,5)	(8,8-29,65)	(6,14-31,8)	
Sklerostin*	Ortanca	54,1	58,4	58,1	0,874
	25-75 per.	(27-102,8)	(40,9-81,5)	(43,9-92,4)	

* ortanca ve 25-75 persentil kullanılmıştır.



Şekil 3. Hastaların cinsiyetlerine göre Z skoru gruplarının dağılımı grafiği

Hastaların cinsiyetlere göre sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; erkek hastalarda sklerostin ile BMD arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r:-0,321$ $p<0,05$). Ayrıca BMD ile osteokalsin arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon ve BMD ile düzeltilmiş Z skoru pozitif yönde ileri düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 12. Erkek hastalarda sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon

	Sklerostin	Osteokalsin	BMD	Düzeltilmiş Z skoru
Sklerostin	-	-	-	-
Osteokalsin	0,159	-	-	-
L1-L4 BMD	-0,321*	-0,399**	-	-
Total Vücut BMD	-0,330*	-0,413**	0,884**	0,381*
Düzeltilmiş Z skoru	-0,037	-0,036	0,521**	-

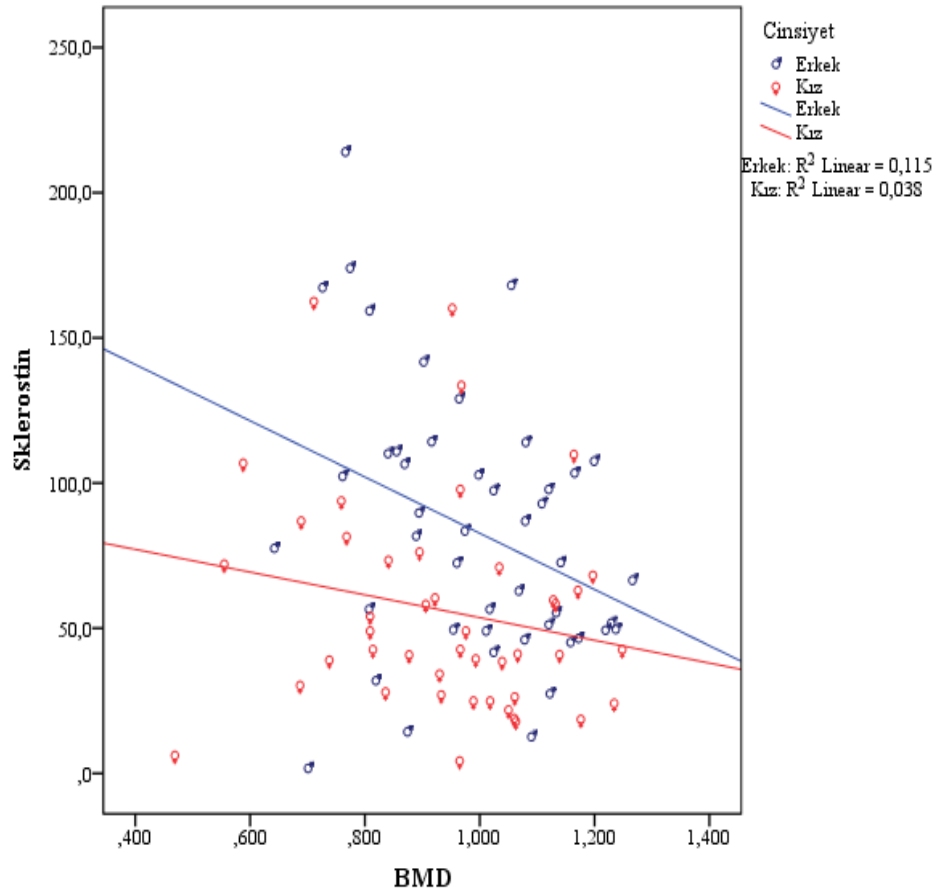
* $p<0,05$

** $p<0,01$

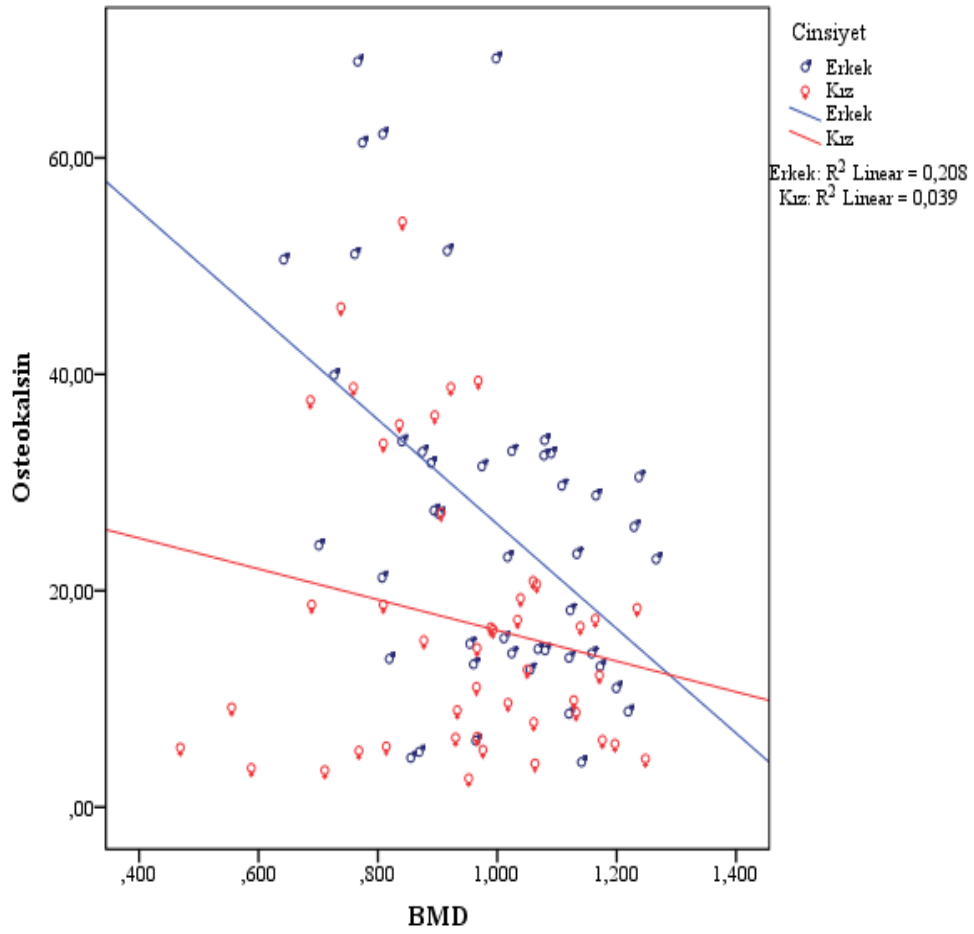
Tablo 13. Kız hastalarda sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon

	Sklerostin	Osteokalsin	BMD	Düzeltilmiş Z skoru
Sklerostin	-	-	-	-
Osteokalsin	0,040	-	-	-
L1-L4 BMD	-0,245	-0,139	-	-
Total Vücut BMD	-0,193	-0,138	0,829**	0,759**
Düzeltilmiş Z skoru	-0,056	0,119	0,759**	-

*p<0,05 **p<0,01



Şekil 4. Sklerostin ile L1-L4 BMD arasında cinsiyetlere göre korelasyon grafiği

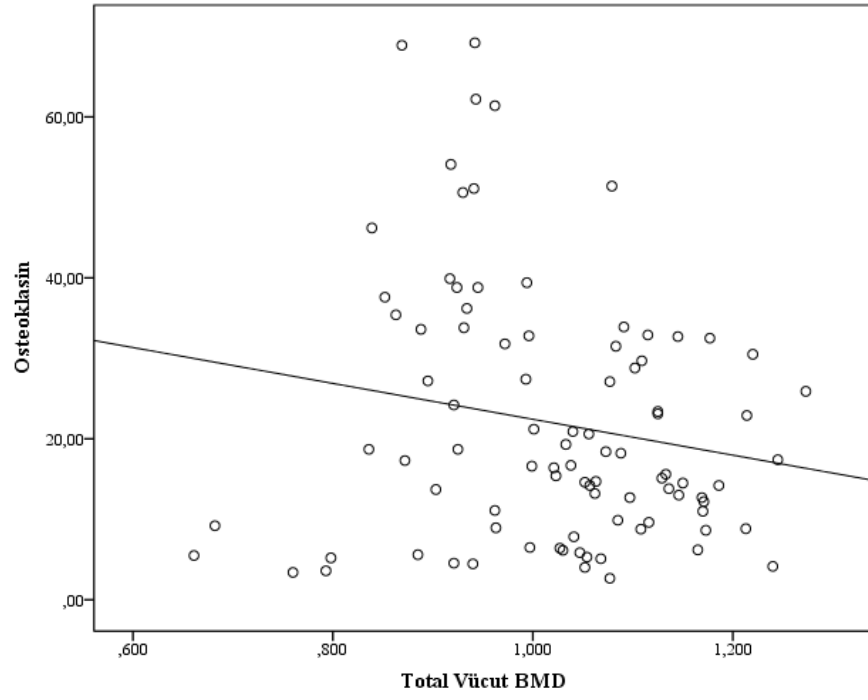


Şekil 5. Osteokalsinile L1-L4 BMD arasında cinsiyetlere göre korelasyon grafiği

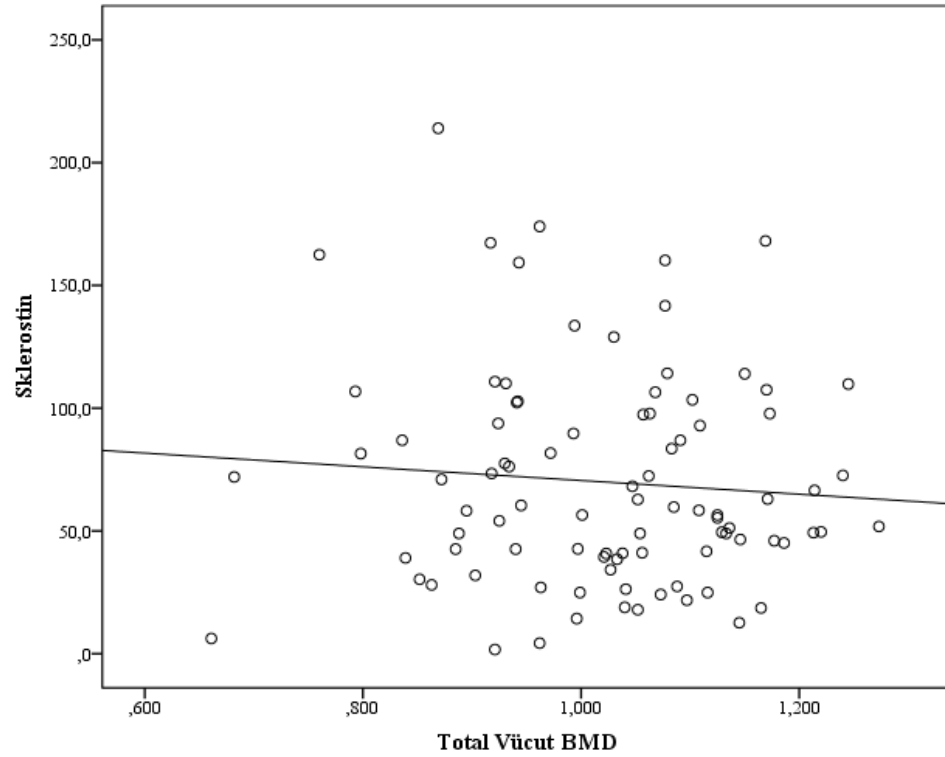
Tablo 14. Hastalarda (tamamında) sklerostin ile osteokalsin, BMD ve düzeltilmiş Z skoru arasındaki korelasyon

	Sklerostin	Osteokalsin	BMD	Düzeltilmiş Z skoru
Sklerostin	-	-	-	-
Osteokalsin	0,167	-	-	-
L1-L4 BMD	-0,180	-0,237*	-	-
Total Vücut BMD	-0,31	-0,157	0,822**	0,465**
Düzeltilmiş Z skoru	0,033	0,033	0,631**	-

*p<0,05 **p<0,01



Şekil 6. Osteokalsin ile Tüm Vucüt BMD arasında korelasyon grafiği



Şekil 7. Sklerostin ile Tüm Vucüt BMD arasında korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmamızda pubertal dönemdeki tip 1 DM hastalarında BMD değerlendirilmesi ve kemik metabolizmasının osteokalsin ve sklerostin ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonucu ise osteoporoz/osteopeni sıklığının tip 1 DM'li hastalarda yüksek olması, BMD değerlerinin sağlıklı Türk çocuklarına göre daha önce oluşturulmuş parametrelere göre düşük olması, sklerostin ile BMD arasında negatif korelasyon bulunması ve BMD ile osteokalsin arasında negatif korelasyon bulunmasıdır.

Dual X-Ray absorpsiometri (DXA) çocuklarda BMD değerlendirmesinde geçerli ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmekte olup ölçümlerde referans bölge olarak genellikle vertebra önerilmektedir [126]. Femur boyun, lateral distal femur, ön kol gibi diğer bölgeler ise tartışmalıdır ve yalnızca belirli pediatrik popülasyonlar için önerilmektedir. Kısa boy veya büyüme geriliği olan çocuklarda BMD taramalarını yorumlamak için farklı yöntemler sunulmuştur [126]. Bu nedenle literatürde daha önce yapılan çalışmalarda ölçüm yapılan bölge genellikle lomber vertebra olarak kabul edilmiştir (2-5). Çocuklarda BMD değerlendirilmesinde z skoru kullanılır, yani veriler kendi yaş grubu ve cinsiyete göre normal değerleri ile karşılaştırılır [126]. Biz de çalışmamızda BMD ölçüm yöntemi olarak DXA kullandık ve referans bölge olarak lomber vertebra aldık. Sonuç olarak, erkek ve kız çocukları BMD değerlerini (g/cm^2) karşılaştırdığımızda beklenen şekilde fizyolojik olarak erkeklerde BMD değerleri daha yüksekti. Ancak z skoru sınıflamasına göre osteoporoz oranlarına baktığımızda; çalışmamızda erkek ve kız çocuklarında sırasıyla %13 (n=6) ve %6.7 (n=3) oranında osteoporoz, %2.2 (n=1) ve 8.9 (n=4) oranında osteopeni saptanmıştır. Cinsiyete göre osteoporoz sıklığı ile ilişkisi açısından ise BMD (g/cm^2) aksine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Yine benzer şekilde, erkek ve kızlarda hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Çalışmamızın en önemli limitasyonlarından

birisi kontrol grubunun olmamasıdır. DXA yönetiminin radyasyon içermesi ve daha önce lomber vertebra bölgesinin sağlıklı Türk çocuklarına göre oluşturulmuş parametreleri olduğundan mevcut çalışmamıza sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu dahil edilmemiştir. Örneklem grubumuzda elde edilen BMD değerleri sağlıklı Türk çocukları ile kıyaslandığında ise z skorunun belirgin şekilde düşük olduğu göze çarpmaktadır ($0,87 \pm 1,47$ vs $-0,42 \pm 1,61$). Böylece tip 1 DM'li çocukların sağlıklı çocuklara göre düşük değerlerinin olduğunu yorumlayabiliriz. Ülkemizde daha önce tip 1 DM'li çocuklar üzerinde yapılan çalışmalara göz atacak olursak, Çamurdan ve ark. (5) çalışmalarına 16'sı yeni tanı olmak üzere toplam 58 hasta dahil etmişlerdir. BMD z skorunu ortalama $-0.61 \pm 0.99 \text{ g / cm}^2$, osteoporoz ve osteopeni sıklığını ise sırasıyla %5.2 ve %24.1 bulmuşlardır. Diyabet süresinin BMD düşüklüğü için daha belirleyici olduğunu vurgulamış ve osteopeni için "cut off" değerini 3.6 yıl olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız ile Çamurdan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı kıyasladığımızda, osteoporoz sıklığının bizim çalışmamızda daha fazla olduğunu görmekteyiz. Bu durumu çalışmamıza dahil ettiğimiz çocukların hastalık süresinin daha uzun olmasına atfedebiliriz. Bizim çalışmamızda örneklemimizin yarısından fazlası 5 yıldan fazla süredir DM'si olan çocuklardı. Yine z skoru ve BMD değerlerini tanı yıllarına göre grupladığımızda, 5 yıldan uzun süreyle diyabeti olanlarda osteoporoz/osteopeni sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu görmekteyiz. Tanı süresi 5 yıl altında olan hiçbir çocukta osteoporoz ya da osteopeni görülmemiştir (Tablo 6 ve 7). Bu durum DM ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi belirgin şekilde göstermektedir. Örneklem sayımızın onların çalışmasından daha fazla olması (91 vs 58) da çalışma gücümüzü yüksek tutmaktadır. Çalışmamızda kan şekeri regülasyonu ve hastalık aktivitesini gösteren HbA1C bakılmamasını ve bununla ilgili korelasyon yapılmamasını ise limitasyon olarak belirtmeliyiz. Sonuç olarak tip 1 DM'li çocukların osteoporoz riski taşıdığını ve bu nedenle kemik mineral kaybı henüz klinik düzeylere ulaşmadan erken tanı konulması ve gerekli

önlemlerin alınarak uygun tedavi ile ileride oluşacak osteoporoz ilişkili olası komplikasyonların önlenmesi gerektiğini vurgulamaktayız.

Tip 1 DM ile osteoporoz arasındaki ilişki daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. Bir kısım mekanizma tartışmalı da olsa da insülin düzeylerindeki değişiklikler, kollajende ileri glikasyon son ürün konsantrasyonlarının artması, bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması, paratiroid hormonu sekresyonunun uygunsuz homeostatik yanıtı, vitamin D sentez bozukluğu, azalmış böbrek fonksiyonu, düşük insülin benzeri büyüme faktörü-I, mikroanjiopati, beslenme ve enflamasyon gibi faktörlerin BMD üzerindeki etkisi vurgulanmıştır [148]. Osteoporoz fizyopatolojisinde çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerin de önemli etkisi vardır. Özellikle ikiz ve aile çalışmaları genetik faktörlerin rolünü vurgulamaktadır [149-151]. Çeşitli mekanizmalar öne sürülmüş olsa da iskelet yapısı kompleks bir biyolojiye sahiptir ve kemik kütlesi çok fazla gen kontrolü altındadır. Sklerostin proteini, Sklerostin Geni (SOST) tarafından kodlanan ve osteositler tarafından üretilen bir proteindir. Dickoff-1 gibi Wnt sinyal ileti yolu aracılığıyla osteoblast maturasyonunu inhibe ederek kemik kütlesine etki eder [152, 153]. Diğer bir deyiş ile artmış sklerostin seviyeleri azalmış osteoblastik aktivite ve artmış osteoklastik aktivite göstergesidir. Erişkinlerde sklerostin düzeyi literatürde birçok kez çalışılmış olmasına rağmen [154], tip 1 DM'li çocuklarda Pubmed'de "type 1 diabetes mellitus", "children" ve "sclerostin" anahtar sözcükleri ile aradığımızda sadece birkaç çalışmaya rastladık ve bu çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir [155, 156]. Tsenidin ve ark. [155] yaptıkları kesitsel ve kontrollü çalışmalarına ortalama yaşları yaklaşık 13 yıl olan ve tip 1 DM'si olan 40 çocuk dahil etmişlerdir. Sonuç olarak sklerostin düzeylerini kontrol grubu ile benzer bildirmişlerdir (51.56 vs 50.98 pmol/L, $p = 0.84$). Ayrıca kemik yapım ve yıkım markerları ile sklerostin düzeyleri korele bulunmuştur. Faienza ve arkadaşları [156] ise 106 Tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda sklerostin seviyelerini 60 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (29.45 vs 22.53 pmol/L; $P < 0.001$). Sklerostin seviyelerinin bizim çalışmamızda (58 pmol/L) ve diğer çalışmalarda farklılık göstermesi örneklem gruplarının farklılığı ile ilişkili

olabilir. Çünkü sklerostin seviyesi puberte ve yaş gibi farklı parametrelerden etkilenebilmektedir. Tanner puberte evresi arttıkça sklerostin seviyesinde de artış görülmektedir [156, 157]. Bizim çalışmamızda erkek hastalarda sklerostin seviyeleri ile BMD arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,321$ $p<0,05$). Yani sklerostin seviyesi arttıkça BMD seviyesi azalmaktadır ve mevcut data literatür ile uyumludur. Sklerostin ve BMD arasındaki ilişkiyi azalmış osteoblastik aktivite yani kemik yapımının düşük olmasıyla açıklayabiliriz. DM süresine göre örneklem grubunu sınıflandırdığımızda ise gruplar arasında sklerostin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır.

Osteokalsin, osteoblastlardan sentezlenen K vitamin bağımlı bir non-kollajen proteindir. Kemik yapım belirtecidir ve osteoblastik aktiviteyi gösterir. Çocuklarda erkek cinsiyette daha yüksektir. Neumann ve arkadaşları [158] tip 1 DM'li hastalarda osteokalsin seviyelerini düşük bulmuşlardır. Wędrychowicz ve arkadaşları (18) ise pediatrik tip 1 DM hastalarında kemik, yağ dokusu ve glukoz metabolizması arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir ve zayıf metabolik kontrolün azalmış kemik oluşumu ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Osteokalsinin de potansiyel olarak tip 1 DM için ilave terapötik ajanlar olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda osteokalsin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır. Ancak erkek çocuklarda osteokalsin seviyesi BMD ile negatif korele idi. Bizim çalışmamızda da osteokalsin literatür ile uyumlu olarak erkek çocuklarda daha yüksekti ve BMD ile negatif korele idi. DM süresine göre örneklem grubunu sınıflandırdığımızda ise gruplar arasında osteokalsin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır.

Sklerostin, osteoblastik aktivite ve kemik remodelingi için önemli role sahiptir. Osteoblast yüzeyi üzerinde sklerostin reseptörleri vardır ve reseptörlere bağlanınca hücre içi sinyal kaskadı başlar. Sonuç olarak, sklerostin osteoblast aktivitesini baskılayarak kemik yapımını inhibe eder [151, 159]. Çalışmamızda ise sklerostin ve osteoblastik aktivite göstergesi olan osteokalsin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

5.1. Limitasyonlar

Kontrol grubunun olmaması nedeniyle verilerin sağlıklı Türk çocuklarına göre daha önce oluşturulmuş parametreler ile karşılaştırılması (Sağlıklı kontrol grubu olmamasının sebebi sağlıklı kontrol grubu içerecek şekilde dizayn edilen çalışmanın etik kuruldan izin alamamasıdır)



6. SONUÇ

Mevcut çalışmamızın sonuçları doğrultusunda;

1. Yıllara göre ayırdığımız 3 grup arasında L1-L4 BMD Z Skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 3 grupta yer alan hastaların sklerostin düzeyleri birbirine çok yakın olduğundan aralarındaki fark anlamlı değildir. Osteokalsin düzeyleri uzun süreli diyabetli hastalarda giderek düşmesine rağmen aralarındaki fark anlamlı değildir.
2. Uzun süreli diyabetli hastalarda osteopeni ve osteoporoz gelişme sıklığı kısa süreli diyabetik olan hastalara göre giderek artmaktadır.
3. Erkek diyabetik hastalarda kemik mineral dansitesi ile sklerostin negatif ilişki gösterdi.

Sonuç olarak tip 1 DM'li çocuklar düşük kemik mineral yoğunluğu açısından risklidir. Kan şekeri regülasyonu, beslenme, uygun medikasyon gibi önlemler alınarak osteoporoz risk faktörleri elimine edilmelidir. Risk faktörleri eliminasyonunun BMD üzerine etkilerinin değerlendirildiği prospektif, uzun dönem takipli çalışmalar beklenmektedir.

7. ÖZET

Çocukluk çağının herhangi bir döneminde başlayabilen Diyabetes Mellitusun kronik komplikasyonlarından biri de iskelet sistemi üzerinedir. Kemik yapısını ve kemik metabolizmasını negatif yönde etkileyerek kemik mineral dansitesini azaltır ve ileri yaşlarda kemik kırıklarının artmasına neden olur. Sclerostin kemik metabolizması belirteci olarak yeni bir belirteçtir. Diyabetli hastalarda yükselen düzeyleri azalmış kemik mineral yoğunluğunu göstermektedir. Çalışmamızın amacı Tip 1 DM tanısıyla izlenen hastalarda çocukların kan kemik yıkım ve yapım markerları ve kemik dansitometresi ölçümü ile kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması, diyabet ile osteoporoz ilişkisinin belirlenmesidir.

Pubertal dönemdeki Tip 1 DM hastalarında kemik mineral dansitesi ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesi adlı prospektif tipteki çalışmamızda, 46'sı erkek 45'i kız olmak üzere toplam 91 Tip 1 Diyabet hastası ile tamamlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bireylere Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp anabilim dalı tarafından kemik mineral dansitometrisi ile ölçüm yapılmıştır.

Hastaların %44'ünün tanı yılı 0-5 yıl arasındadır. Hasta grubunun Z skoruna bakıldığında ise %84,6'sının normal olduğu görülmüştür. Hasta grubunun Z skoruna bakıldığında ise %84,6'sının normal olduğu görülmüştür. Hastalarda osteokalsin ile BMD arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon ve BMD ile düzeltilmiş Z skoru arasında pozitif yönde ileri düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak Tip 1 DM'li çocuklar düşük kemik mineral yoğunluğu açısından risklidir. Osteoporoz/osteopeni sıklığı Tip 1 DM'li hastalarda artmıştır. Sklerostin seviyesi erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha yüksektir ve sklerostin ile BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Risk faktörleri eliminasyonunun BMD üzerine etkilerinin değerlendirildiği prospektif, uzun dönem takipli çalışmalar beklenmektedir.

8. ABSTRACT

One of the chronic complications of diabetes mellitus, which can begin at any stage of childhood, is the skeletal system. It affects bone structure and bone metabolism negatively, reducing bone mineral densities and causing bone fractures to increase in older ages. Sclerostin is a new marker as a marker of bone metabolism. Elevated levels in diabetic patients indicate decreased bone mineral density. The aim of our study was to determine the relationship between diabetic and osteoporosis in children who were diagnosed with type 1 DM by comparing the bone mineral density with the measurement of blood bone demolition and construction markers and bone densitometry in children.

In our prospective study titled Assessment of Bone Mineral Density and Bone Metabolism in type 1 DM Patients in the Pubertal Period, a total of 91 Type 1 Diabetes patients, 46 of which were male and 45 were female, were completed. The individuals who agreed to participate in the study and the individuals were measured by bone mineral densitometry by Nuclear Medicine department of Celal Bayar University Faculty of Medicine.

44% of the patients are between 0-5 years of diagnosis. When the Z score of the patient group was examined, 84.6% of the patients were normal. When the Z score of the patient group was examined, 84.6% of the patients were normal. In patients, there was a strong correlation between osteocalcin and BMD in moderate correlation in the negative direction and positive correlation between BMD and corrected Z score in the positive direction.

In conclusion, children with type 1 DM are at risk for low bone mineral density. The incidence of osteoporosis / osteopenia has increased in patients with type 1 DM. The level of sclerostin was higher in boys than in girls and there was a negative correlation between sclerostin and BMD. Prospective, long-term follow-up studies are needed to evaluate the effects of eliminating risk factors on BMD.

9. KAYNAKLAR

1. Lipton, R.B., et al., Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics*, 2005. **115**(5): p. e553-60.
2. Fagot-Campagna, A., et al., Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*, 2000. **136**(5): p. 664-72.
3. Duncan, G.E., Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006. **160**(5): p. 523-8.
4. Liese, A.D., et al., The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 2006. **118**(4): p. 1510-8.
5. Wu, C.L., et al., Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *Journal of clinical anesthesia*, 2006. **18**(8): p. 594-599.
6. Lin, C.-Y., et al., Psychometric properties and gender invariance of the Chinese version of the self-report pediatric quality of life inventory version 4.0: short form is acceptable. *Quality of Life Research*, 2012. **21**(1): p. 177-182.
7. Shrout, P.E. and J.L. Fleiss, Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*, 1979. **86**(2): p. 420.
8. Abrams, B.M., et al., Contributors, in *Practical Management of Pain (Fifth Edition)*. 2014, Mosby: Philadelphia. p. vii-xv.
9. Preface A2 - Benzon, Honorio T, in *Practical Management of Pain (Fifth Edition)*, J.P. Rathmell, et al., Editors. 2014, Mosby: Philadelphia. p. xvii.

10. Parris, W.C.V. and B.W. Johnson Jr, 1 - The History of Pain Medicine A2 - Benzon, Honorio T, in Practical Management of Pain (Fifth Edition), J.P. Rathmell, et al., Editors. 2014, Mosby: Philadelphia. p. 3-12.e1.
11. Silink, M., Childhood diabetes: a global perspective. Horm Res, 2002. **57 Suppl 1**: p. 1-5.
12. Karvonen, M., et al., Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care, 2000. **23**(10): p. 1516-26.
13. Harjutsalo, V., et al., Incidence of type 1 diabetes in Finland. Jama, 2013. **310**(4): p. 427-8.
14. Yang, Z., et al., Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. Diabetes Care, 1998. **21**(4): p. 525-9.
15. Newhook, L.A., et al., High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. Diabetes Care, 2004. **27**(4): p. 885-8.
16. Bell, R.A., et al., Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S102-11.
17. Legault, L. and C. Polychronakos, Annual incidence of type 1 diabetes in Quebec between 1989-2000 in children. Clin Invest Med, 2006. **29**(1): p. 10-3.
18. ÇOLAK, R., Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 2012. **5**(3): p. 1-4.
19. Felner, E.I., et al., Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes, 2005. **6**(4): p. 213-20.

20. Durruty, P., F. Ruiz, and M. Garcia de los Rios, Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia*, 1979. **17**(6): p. 357-60.
21. Elamin, A., et al., Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care*, 1992. **15**(11): p. 1556-9.
22. Dabelea, D., et al., Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 2014. **311**(17): p. 1778-86.
23. Gale, E.A. and K.M. Gillespie, Diabetes and gender. *Diabetologia*, 2001. **44**(1): p. 3-15.
24. Harjutsalo, V., L. Sjoberg, and J. Tuomilehto, Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*, 2008. **371**(9626): p. 1777-82.
25. Quinn, M., et al., Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*, 2006. **148**(3): p. 366-71.
26. Mamoulakis, D., et al., Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr*, 2003. **92**(6): p. 737-9.
27. Karvonen, M., J. Pitkaniemi, and J. Tuomilehto, The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care*, 1999. **22**(7): p. 1066-70.
28. Patterson, C.C., et al., Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009. **373**(9680): p. 2027-33.
29. Tuomilehto, J., The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2013. **13**(6): p. 795-804.
30. Vehik, K., et al., Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*, 2007. **30**(3): p. 503-9.

31. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. Clin Chem 2011;57:168-75.
32. Tillil, H. and J. Kobberling, Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. Diabetes, 1987. **36**(1): p. 93-9.
33. Steck, A.K., et al., Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 296-300.
34. Guo, S.W. and J. Tuomilehto, Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? Genet Epidemiol, 2002. **23**(4): p. 323-34.
35. Tuomilehto, J., et al., Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. Diabetologia, 1995. **38**(8): p. 975-82.
36. Olmos, P., et al., The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. Diabetologia, 1988. **31**(10): p. 747-50.
37. Redondo, M.J., et al., Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. N Engl J Med, 2008. **359**(26): p. 2849-50.
38. AYDIN, Y. and K. Seher, Tip 1 Diabetes Mellitusun Genetiği. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 2012. **5**(3): p. 5-8.
39. Pugliese, A., et al., The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. Nat Genet, 1997. **15**(3): p. 293-297.
40. KILIÇLI, F. and O. OLMUŞÇELİK, Diabetes Mellitusa Güncel Bir Bakış; Epidemiyoloji, Patogenez ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics, 2016. **9**(3): p. 1-8.
41. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes 2002;51:3353. .

42. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994;94:2125. .
43. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;19:8-31. .
44. Vaarala O. Environmental causes: dietary causes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33: 17-26.
45. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science; 2002. p.323-66. .
46. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78.
47. Haller, M.J., M.A. Atkinson, and D. Schatz, Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 2005. **52**(6): p. 1553-78.
48. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=type%201%20diabetes&selectedTitle=1~150.
49. Sonmez, B., et al., Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea*, 2005. **24**(5): p. 531-7.
50. Falck, A. and L. Laatikainen, Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998. **76**(2): p. 238-40.
51. Wolfsdorf, J., N. Glaser, and M.A. Sperling, Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2006. **29**(5): p. 1150-9.
52. Datta, V., et al., Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child*, 1997. **76**(2): p. 118-20.

53. Klingensmith, G.J., et al., Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr*, 2013. **162**(2): p. 330-4.e1.
54. Dabelea, D., et al., Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*, 2014. **133**(4): p. e938-45.
55. Barker, J.M., et al., Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*, 2004. **27**(6): p. 1399-404.
56. Silverstein, J., et al., Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005. **28**(1): p. 186-212.
57. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. **40**(Suppl 1): p. S11-s24.
58. Kim, M.S. and J.B. Quintos, Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008. **5 Suppl 4**: p. 989-93.
59. Franzese, A., et al., Mauriac syndrome still exists. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001. **54**(3): p. 219-21.
60. Elder, C.J. and A. Natarajan, Mauriac syndrome--a modern reality. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010. **23**(3): p. 311-3.
61. Bua, J., et al., Hepatic glycogenosis in an adolescent with diabetes. *J Pediatr*, 2010. **157**(6): p. 1042.
62. Fitzpatrick, E., et al., Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child*, 2014. **99**(4): p. 354-7.
63. Dorchy, H. and G. Van Vliet, Cause of dwarfism in Mauriac syndrome. *J Pediatr*, 1981. **98**(5): p. 857-8.
64. Daneman, D., et al., Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care*, 1981. **4**(3): p. 360-5.

65. Chiang, J.L., et al., Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2014. **37**(7): p. 2034-54.
66. 12. Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 2017. **40**(Suppl 1): p. S105-s113.
67. Grey, M., R. Whittemore, and W. Tamborlane, Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res*, 2002. **53**(4): p. 907-11.
68. Kovacs, M., et al., Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes Care*, 1997. **20**(1): p. 36-44.
69. Kovacs, M., et al., Major depressive disorder in youths with IDDM. A controlled prospective study of course and outcome. *Diabetes Care*, 1997. **20**(1): p. 45-51.
70. Stewart, S.M., et al., Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005. **115**(5): p. 1315-9.
71. Lawrence, J.M., et al., Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics*, 2006. **117**(4): p. 1348-58.
72. Silverstein, J., et al., Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2015. **38**(12): p. 2341-3.
73. Affenito, S.G. and C.H. Adams, Are eating disorders more prevalent in females with type 1 diabetes mellitus when the impact of insulin omission is considered? *Nutr Rev*, 2001. **59**(6): p. 179-82.
74. Meltzer, L.J., et al., Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 678-82.

75. Mannucci, E., et al., Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2005. **28**(5): p. 417-9.
76. Colton, P., et al., Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care*, 2004. **27**(7): p. 1654-9.
77. Ackard, D.M., et al., Disordered eating and body dissatisfaction in adolescents with type 1 diabetes and a population-based comparison sample: comparative prevalence and clinical implications. *Pediatr Diabetes*, 2008. **9**(4 Pt 1): p. 312-9.
78. Jones, J.M., et al., Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *Bmj*, 2000. **320**(7249): p. 1563-6.
79. Cohn, B.A., et al., Gender differences in hospitalizations for IDDM among adolescents in California, 1991. Implications for prevention. *Diabetes Care*, 1997. **20**(11): p. 1677-82.
80. Takii, M., et al., The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of Type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord*, 2008. **41**(3): p. 259-64.
81. Nielsen, S., C. Emborg, and A.G. Molbak, Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care*, 2002. **25**(2): p. 309-12.
82. Rodriguez, B.L., et al., Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr*, 2010. **157**(2): p. 245-251.e1.
83. Maahs, D.M., et al., Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2014. **130**(17): p. 1532-58.
84. Trigona, B., et al., Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. *J Pediatr*, 2010. **157**(4): p. 533-9.

85. Theochari, M.A., et al., Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, 1996. **129**(5): p. 667-70.
86. Guntsche, Z., et al., Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2002. **17**(3): p. 157-64.
87. Bao, X.H., et al., Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol*, 1999. **20**(3): p. 204-9.
88. Soedamah-Muthu, S.S., et al., High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*, 2006. **29**(4): p. 798-804.
89. Gotzsche, O., et al., Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. *Diabet Med*, 1996. **13**(9): p. 834-40.
90. Hensel, K.O., et al., Subclinical Alterations of Cardiac Mechanics Present Early in the Course of Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Blinded Speckle Tracking Stress Echocardiography Study. *J Diabetes Res*, 2016. **2016**: p. 2583747.
91. Maahs, D.M., et al., Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2005. **147**(4): p. 544-6.
92. Maahs, D.M., et al., Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2007. **150**(2): p. 146-50, 150.e1-2.
93. Maahs, D.M., et al., Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2013. **162**(1): p. 101-7.e1.
94. Vaisman, N., et al., Gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 1999. **873**: p. 506-11.

95. Cucchiara, S., et al., Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM. *Diabetes Care*, 1998. **21**(3): p. 438-43.
96. Chang, J., et al., Diabetic gastroparesis and its impact on glycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. **39**(4): p. 745-62.
97. Samsom, M., et al., Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003. **26**(11): p. 3116-22.
98. Horowitz, M., et al., Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*, 2002. **19**(3): p. 177-94.
99. Bharucha, A.E., et al., Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(3): p. 415-20.
100. Verrotti, A., et al., Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol*, 1995. **12**(3): p. 220-3.
101. Karavanaki, K. and J.D. Baum, Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999. **12**(3): p. 411-22.
102. Vukovic, J., et al., Risk factors for expression and progression of limited joint mobility in insulin-dependent childhood diabetes. *Acta Diabetol*, 1996. **33**(1): p. 15-8.
103. Silverstein, J.H., et al., Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr*, 1998. **132**(6): p. 944-7.
104. Infante, J.R., et al., Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *J Pediatr*, 2001. **138**(1): p. 33-7.

105. Schroeder, B., et al., Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med*, 2000. **45**(1): p. 1-5.
106. Verrotti, A., et al., Calcium metabolism in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus without and with persistent microalbuminuria. *J Endocrinol Invest*, 1999. **22**(3): p. 198-202.
107. Yuksel, H., et al., Effect of enalapril on proteinuria, phosphaturia, and calciuria in insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol*, 1998. **12**(8): p. 648-50.
108. Salvatoni, A., et al., Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone*, 2004. **34**(5): p. 900-4.
109. Chobot, A.P., et al., Bone status in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2010. **53**(8): p. 1754-60.
110. Sealand, R., C. Razavi, and R.A. Adler, Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep*, 2013. **13**(3): p. 411-8.
111. Hamann, C., et al., Bone, sweet bone--osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. **8**(5): p. 297-305.
112. Nixon, A.J., et al., Differentiated cellular function in fetal chondrocytes cultured with insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta. *J Orthop Res*, 1998. **16**(5): p. 531-41.
113. Moyer-Mileur, L.J., et al., IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res*, 2008. **23**(12): p. 1884-91.
114. Horcajada-Molteni, M.N., et al., Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res*, 2001. **16**(5): p. 958-65.

115. Lucendo, A.J. and A. Garcia-Manzanares, Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013. **105**(3): p. 154-62.
116. Raisz, L.G., Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 164-71.
117. Gordon, C.M., et al., Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*, 2008. **11**(1): p. 43-58.
118. Leib, E.S., et al., Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*, 2004. **7**(1): p. 1-6.
119. Seeman, E. and P.D. Delmas, Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 2006. **354**(21): p. 2250-61.
120. Kanis, J.A., et al., Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2010. **21 Suppl 2**: p. S407-13.
121. Blazina, S., et al., Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*, 2010. **47**(3): p. 598-603.
122. Tau, C., et al., Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr*, 2006. **60**(3): p. 358-63.
123. Drake, M.T. and S. Khosla, Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *Bone*.
124. <http://emedicine.medscape.com/article/128567-overview#a2>.
125. Chapurlat, R.D. and C.B. Confavreux, Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology*, 2016. **55**(10): p. 1714-1725.
126. Crabtree, N.J., et al., Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD

- Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 2014. **17**(2): p. 225-242.
127. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. **329**(14): p. 977-86.
 128. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033-1046. .
 129. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008
 130. Dhaon, P. and V.N. Shah, Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2014. **18**(2): p. 159-165.
 131. Franz-Odena TAI, Hall BK., and Witten PE, Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn* 2006; 235:176-190
 132. Roggen, I., et al., Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr*, 2013. **79**(2): p. 68-74.
 133. Hofbauer, L.C., et al., Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 2007. **22**(9): p. 1317-28.
 134. Vestergaard, P., Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007. **18**(4): p. 427-44.
 135. Joshi, A., et al., A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J Osteoporos*, 2013. **2013**: p. 397814.

136. Rejnmark, L., et al., Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res*, 2006. **21**(1): p. 163-70.
137. Szypowska, A., et al., [The prevalence of autoimmune thyroid disease and celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2008. **14**(4): p. 221-4.
138. Lombardi, F., et al., Bone involvement in clusters of autoimmune diseases: just a complication? *Bone*, 2010. **46**(2): p. 551-5.
139. Gravholt, C.H., et al., Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. **59**(1): p. 89-96.
140. Horowitz, M., et al., Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992. **36**(1): p. 113-8.
141. Saggese, G., G.I. Baroncelli, and S. Bertelloni, Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002. **16**(1): p. 53-64.
142. Karagüzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(4):237-51.
143. Moerman, E.J., et al., Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell*, 2004. **3**(6): p. 379-89.
144. Lecka-Czernik, B., et al., Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem*, 1999. **74**(3): p. 357-71.
145. Botolin, S. and L.R. McCabe, Inhibition of PPARgamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *J Cell Physiol*, 2006. **209**(3): p. 967-76.

146. Campos Pastor, M.M., et al., Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*, 2000. **11**(5): p. 455-9.
147. Suen, P.K. and L. Qin, Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2016. **4**: p. 1-13.
148. Luisa Isidro, M. and B. Ruano, Bone disease in diabetes. *Current diabetes reviews*, 2010. **6**(3): p. 144-155.
149. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;**81**:1-24.
150. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;**23**:303-26.
151. Williams FM, Spector TD. The Genetics Of Osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2007;**32**:231-40.
152. Tural Ş, Kara N, Alaylı G. Osteoporoz Genetiği. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*, 2011, **17**: 100-9.
153. Berkit IK, Turan Y, Şendur ÖM. Steroide bağlı osteoporoz-derleme. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*. 2009;**15**:83-8.
154. Neumann T, Hofbauer LC, Rauner M, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, Lehmann T, Müller UA, Wolf G, Hamann C, Sämann A. Clinical and endocrine correlates of circulating sclerostin levels in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;**80**:649-55. .
155. Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, Marmarinos A, Doulgeraki A, Karavanaki K. Sclerostin distribution in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and correlation with bone metabolism and bone mineral density. *Pediatr Diabetes*. 2016;**17**:289-99.

156. Faienza MF, Ventura A, Delvecchio M, Fusillo A, Piacente L, Aceto G, Colaianne G, Colucci S, Cavallo L, Grano M, Brunetti G. High Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK-1) Serum Levels in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1174-1181. .
157. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, Lehmann T, Müller UA, Wolf G, Sämann A. Osteocalcin, adipokines and their associations with glucose metabolism in type 1 diabetes. *Bone.* 2016;82:50-5. .
158. Wędrychowicz A, Stec M, Sztefko K, Starzyk JB. Associations between bone, fat tissue and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122:491-5.
159. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:181-9.