



T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İDRARLA
PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN ATILIMININ
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NADİDE MELİKE SAV

KAYSERİ-2009



T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İDRARLA
PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN ATILIMININ
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NADİDE MELİKE SAV

Danışman

PROF. DR. MUSTAFA KENDİRCİ

KAYSERİ-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİYABETES MELLİTUS.....	3
Tip 1 DM	6
KEMİĞİN YAPISI VE FONKSİYONU.....	19
OSTEOPOROZ.....	21
TİP 1 DM'DA KEMİK METABOLİZMASI.....	24
PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN.....	28
HASTALAR VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	65
TEZ ONAY SAYFASI.....	75

KISALTMALAR

AGEs	: İleri glikozilasyon son ürünleri
ALP	: Alkalen fosfataz
Ca	: Kalsiyum
CKK	: Cilt kıvrım kalınlığı
DAG	: Diaçil gliserol
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DM	: Diyabetes Mellitus
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IAA	: İnsülin antikorları
ICA	: Adacık hücre antikorları
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IPF	: İnsülin Promotor Faktör
KMD	: Kemik mineral dansitesi
Mg	: Magnezyum
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
Na-K ATP'az	: Sodyum-potasyum adenosin trifosfataz
NPH	: Nötral protamin hagedorn
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
P	: Fosfor
PKC	: Protein Kinaz C
PTH	: Paratiroid hormon
SUR1	: Sülfonilüre Reseptör 1
TNF-α	: Tümör nekrosis faktör- α
TRAP	: Tartarat rezistan asit fosfataz

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Spesifik Tipleri.....	4
Tablo 2. Çocukluk Çağı ve Adölesan Döneminde DM'un Özellikleri.....	6
Tablo 3. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 4. Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri....	12
Tablo 5. İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri.....	13
Tablo 6. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarına Yaklaşım.....	19
Tablo 7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri.....	21
Tablo 8. Sekonder Osteoporoz Nedenleri.....	22
Tablo 9. Çocuklarda DEXA'nın Teşhiste Kullanımı (Uluslararası Klinik Dansitometri Derneğinin önerileri).....	24
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	33
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun KMD, T ve Z Skorları.....	36
Tablo 12. Diyabetli Hastalarda Z Skoru ile Ca, Boy, Vücut Ağırlığı ve CKK Arasındaki İlişki	38
Tablo 13. Diyabetli Hastalarda İdrar Piridinolin Düzeyi ile Deokspiridinolin, Boy ve Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 14. Diyabetli Hastalarda İdrar Deokspiridinolin Düzeyi ile Piridinolin ve ALP Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Piridinolin ve Deokspiridinolin Atılımlarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İnsülin Etkisi ve İnsülin Salınımının Öğünler ile İlişkisi.....	14
Şekil 2. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Patofizyolojisi.....	18
Şekil 3. Tip 1 Diyabetes Mellitus’da Kemik Kitlesindeki Azalmanın Potansiyel Mekanizmaları.....	26
Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Ca, P (mg/dl), Mg Düzeyleri (mmol/l)....	34
Şekil 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum PTH Düzeyleri (pg/ml).....	35
Şekil 6. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Piridinolin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Deoksipiridinolin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37

ÖZET

Amaç: Normal kemik mineralizasyonu normal hormon düzeyleri, diyetle yeterli kalsiyum (Ca), vitamin D ve diğer besinlerin alımına ihtiyaç gösterir. Çocuklarda Tip 1 diyabetes mellitusun kemik kitlesi üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Piridinolin ve deoksipiridinolin ekstrasellüler matriks içindeki kollajeni stabilize eder. İdrardaki piridinolin ve deoksipiridinolin kemik döngüsünün spesifik belirteçleri olarak bilinmektedirler. Bu çalışmanın amacı diyabetlilerde ve sağlıklı kontrollerde kemik mineral dansitesi (KMD), idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Metod: Bu çalışmada yaşları 7 ve 15 arasındaki 50 diyabetli hasta ve 130 sağlıklı kontrol grubunda sabah ilk idrardaki piridinolin ve deoksipiridinolin atılımları ile serum Ca, fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri değerlendirildi. KMD, dual X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak lomber 2-4. vertebralardan ölçüldü.

Bulgular: Ortalama serum Ca, P, PTH düzeyleri ve kemik mineral dansiteleri her iki grupta benzer idi ($p>0.05$). Ortalama serum ALP düzeyi anlamlı olarak diyabetli grupta sağlıklı kontrollere göre yüksek idi (257.7 ± 86.5 - 188.2 ± 61.8 ; $p<0.05$, sırasıyla). Hem ortalama idrar piridinolin hem de ortalama deoksipiridinolin düzeyleri diyabetli grupta sağlıklı kontrollere göre kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekti ($127.4\pm95.5(23-$

574)- 88.7 ± 63.7 (7.5-394); $p < 0.05$, sırasıyla ve 23.6 ± 12.7 (2.2-57) - 17.2 ± 9.6 (3.5-54.0); $p < 0.05$, sırasıyla). Her iki grup içinde ortalama idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri kız ve erkek hastalar arasında benzerdi. Ayrıca diyabetli hastalarda kemik mineral dansitesi ve idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: İdrar piridinolin ve deoksipiridinolin atılımının diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olması kemik döngüsünün diyabetli hastalarda artmış olduğunu göstermektedir. Fakat biz çocukluk diyabetinin kemik mineral dansitesi üzerinde olumsuz bir etkisini gözlemlemedik. Bu sonuçlar diyabetli hastaların azalmış zirve kemik kitlesi için risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, diyabetes mellitus, deoksipiridinolin, DEXA, kemik mineral yoğunluğu, osteopeni, piridinolin.

COMPARISON OF THE URINARY PYRIDINOLINE AND DEOXYPYRIDINOLIN EXCRETIONS AND BONE MINERAL DENSITY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Abstract

Purpose: Normal bone mineralization requires normal hormone levels, adequate dietary intake of calcium (Ca), vitamin D and other nutrients. There is still controversy over the impact of diabetes mellitus on bone mass in children with Type 1 diabetes mellitus. Pyridinoline and deoxypyridinoline stabilize the collagen chains within the extracellular matrix. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline are known as specific bone turnover markers. The aim of this study was to investigate the relationship between bone mineral density, the levels of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in diabetic children and healthy controls.

Patients and Methods: In this study, excretions of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in first morning void urine samples, serum Ca, phosphorus (P), magnesium (Mg), alkaline phosphatase (ALP) and parathormone (PTH) levels were determined in 50 diabetic children and 130 healthy controls, aged between 7 and 15 years. Bone mineral density was measured using dual X-ray absorbsiometry (DEXA) at the lumbar vertebrae 2-4.

Results: Mean serum Ca, P, PTH levels and bone mineral density were similar between two groups ($p>0.05$). Mean serum ALP level was significantly higher in diabetic group than healthy controls (257.7 ± 86.5 vs. 188.2 ± 61.8 ; $p<0.05$, respectively). Both mean urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretions were significantly higher in diabetic group compared to healthy controls ($127.4\pm95.5(23-574)$ vs. $88.7\pm63.7(7.5-394)$; $p<0.05$, respectively and $23.6\pm12.7(2.2-57)$ vs. $17.2\pm9.6(3.5-54.0)$; $p<0.05$, respectively). The mean urinary excretions of pyridinoline and deoxypyridinoline were similar in male and female patients within both groups. Furthermore, no significantly correlation was observed between bone mineral density and urinary pyridinoline and deoxypyridinoline levels in diabetic patients.

Conclusion: Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretions are higher in diabetic children than in healthy controls, suggesting the presence of increased bone turnover in diabetic patients. However, we did not observe negative effect of childhood diabetes on bone mineral density. These results may suggest that diabetic patients are at risk for decreased peak bone mass.

Keywords: Bone mineral density, childhood, diabetes mellitus, deoxypyridinoline, DEXA, osteopenia, pyridinoline.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) çocukluk çağı ve adölesanlarda en sık görülen endokrin ve metabolik hastalıktır. Hiperglisemi ile karakterize bu hastalık, insülin salınımı ve/veya kullanımında bir bozukluk sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında oluşan bozukluklarla seyreder. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlar iken, uzun süreli kötü metabolik kontrol sonucunda retinopati, nefropati, nöropati ve iskemik kalp hastalığı gibi bir çok kronik komplikasyon ortaya çıkar. Diyabetin geç dönem komplikasyonlarının erken bulguları özellikle çocukluk çağında başlar ve bu komplikasyonlar iyi metabolik kontrol ile önlenabilir veya geciktirilebilir (1).

Tip 1 DM çoğunlukla immun mekanizmalar sonucu pankreas adacık beta hücrelerinde hasar ile karakterize diyabet tipidir. Bu tip diyabette ciddi insülinopeni nedeniyle dışarıdan insülin desteği gerekir. Başlangıcı her yaşta olabilmekle beraber sıklıkla çocukluk çağında başlar (2).

Diyabet insidansı her yıl % 2-5 oranında artmakta ve süreç sonucunda tip 1 diyabetin çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıklarından biri olacağı düşünülmektedir (2, 3). Bu yönüyle diyabetin tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi için ciddi gayret göstermek gerektiği açıktır.

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunda yapısal bozulmaya bağlı kırılabilirliğin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Tip 1 DM'un

çocukluk çağında azalmış KMD ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen diyabetin osteoporoz gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığı ya da uzun süreli komplikasyonlarından biri olup olmadığı tam olarak ortaya konamamıştır (4-6). Oysa osteoporoz riski taşıyan diyabetli hastaların belirlenmesi ile osteoporozun ciddi boyutlara ulaşmasını engelleyebilecek önlemlerin alınması ile hastalığın morbidite ve mortalitesi azaltılabilir.

Kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden birisi KMD'nin ölçümüdür. Dual enerji X'ray absorpsiyometrisi (DEXA) ile kemik mineralizasyonunu doğru ve tam bir şekilde değerlendirmek mümkün olabilmektedir (7). Düşük radyasyona maruziyet nedeniyle kullanımı yaygınlaşan bu yöntem tüm hastalara kolaylıkla uygulanabilmektedir.

Piridinolin ve deokspiridinolin kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan önemli moleküllerdir. Piridinolin başlıca kemik ve kıkırdak dokuda bulunurken, deokspiridinolin sadece kemiğin tip 1 kollajeninde ve dentinde bulunmaktadır (8). İdrardaki düzeylerinin ölçümü kemik rezorpsiyonunun ve osteoporoz başta olmak üzere metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı tip 1 diyabetes mellituslu çocukların kemik mineral dansiteleri ile idrarla piridinolin ve deokspiridinolinin atılımlarını karşılaştırarak bu laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmektir. Aynı parametrelerin sağlıklı çocuklarda da değerlendirilmesi ile diyabetes mellitusun kemikler üzerinde ortaya çıkarabileceği anormalliklerin de belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı olarak tüm vücutta özellikle böbrekler, gözler, sinirler, kan damarları ve kalpte ciddi fonksiyon bozukluklarına yol açar (9). DM tek bir hastalık olmayıp genetik, etyoloji ve patogenez yönünden birçok hastalığı bünyesinde bulunduran bir hastalıklar grubudur (10). Çocukluk çağında görülen DM'un büyük kısmını Tip 1 DM oluşturmaktadır.

2.1.1. Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması (1)

Diyabet temel olarak Tip 1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 DM genellikle mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan β hücre harabiyeti ile giden otoimmün veya idiyopatik nedenlerle ortaya çıkan diyabet tipidir. Tip 2 DM ise insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin daha belirgin olduğu gruptan, insülin direnci olsun veya olmasın insülin salınımında defektin olduğu gruba kadar uzanan diyabet tipidir. Ayrıca gestasyonel diyabet ve neonatal DM (transient - tekrar etmeyen, transient - 7 ile 20 yıl sonra tekrar ortaya çıkan ve başlangıçtan itibaren kalıcı olan) tipleri de bilinmektedir. Diğer özgün tipleri ise sekiz farklı başlık altında incelenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Spesifik Tipleri

1- Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri	- Kromozom 12, HNF-1α (MODY3) - Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) - Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1) - Kromozom 13, insülin promotor faktör (IPF)-1 (MODY 4) - Kromozom 17, HNF-1α (MODY5) - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6) - Mitokondrial DNA mutasyonu - Kromozom 11, KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 [sülfonilüre reseptör 1 (SUR1)]
2- İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler	- Tip A insülin direnci - Leprechaunism - Rabson Mendenhall sendromu - Lipoatrofik diyabet - Diğerleri
3- Ekzokrin pankreas hastalıkları	- Pankreatit - Travma, pankreatektomi - Neoplazi - Kistik fibrozis - Hemokromatozis - Fibrokalküloz pankreatopati - Diğerleri
4- Endokrinopatiler	- Akromegali - Cushing hastalığı - Glukagonoma - Feokromositoma - Hipertiroidizm - Somatostatinoma - Aldosteronoma

5- İlaç veya toksik ajanlar	- Vacor - Pentamidin - Nikotinik asit - Glukokortikoidler - Tiroid hormonları - Diazoksid - Beta adrenerjik agonistler - Tiazidler - Dilantin - Alfa-interferon - Diğerleri
6- Enfeksiyonlar	- Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B4 - Diğerleri
7- İmmun mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları	- ‘Stiff- man’ sendromu - Anti-insülin reseptör antikorları - Otoimmün poliglandüler sendrom I ve II - Diğerleri
8- Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar	- Down sendromu - Klinefelter sendromu - Turner sendromu - Wolfram sendromu - Friedreich ataksisi - Laurence-Moon-Biedll sendromu - Huntington koresi - Myotonik distrofi - Porfiria - Prader Willi sendromu - Diğerleri

Çocukluk çağı ve adölesan dönemlerinde gözlenen diyabet tiplerinin özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çocukluk Çağı ve Adölesan Döneminde DM’un Özellikleri (11)

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY
Başlangıç yaşı	Çocukluk çağı	Pubertal dönem	Pubertal dönem
Cinsiyet	Kız = Erkek	Kız > Erkek	Kız = Erkek
İrk	Tüm ırklar (Asyalılarda düşük insidans)	Yerli Amerikalılar, zenciler, İspanyollar	Beyaz
Başlangıç	Akut şiddetli, Diyabetik ketoasidoz sık	Sinsi	Kademe kademe
Obesite	Populasyonla orantılı	Sık	Sık değil
Akantozis nigrikans	Yok	Var	Yok
İnsülin salınımı	Azalmış / Yok	Değişken	Azalmaya eğilimli
İnsülin duyarlılığı	Normal	Azalmış	Normal
İnsüline bağımlılık	Kalıcı	Aralıklı	Sık değil
Adacık hücre antikoru	%70- 80 (+)	Negatif	Negatif
Glutamik asit dekarboksilaz	%85- 98 (+)	±	Negatif
Aile öyküsü	%5- 15	%75- 90	%100
Kalıtım	Mendele uygun olmayan	Mendele uygun olmayan, ailevi	Otozomal dominant

2.1.2. Tip 1 DM:

Ciddi insülin azlığı ile karakterize, ketozdan korunmak ve yaşamın devamını sağlamak için dışarıdan insülin desteğine ihtiyacın olduğu diyabet tipidir (1). Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen çoğunlukla çocukluk çağında ortaya çıkar. İnsidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlere göre değişkenlik gösterir. Çocukluk çağındaki insidansı iki dönemde pik yapar. Birincisi infeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olduğu okul çağıının başlangıç dönemlerini kapsayan 5- 7 yaş grubu iken, ikinci pik

yaptığı dönem ise yoğun hormonal değişimlerin gözlemlendiği pubertal dönem olarak adlandırılan 10-14 yaş grubudur (12-14).

2.1.2.1. Tip 1 DM'un Etyopatogenezi:

Tip 1 DM genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak immün sistemde zedelenme sonucu pankreas β hücrelerinin yıkımı ile oluşan bir hastalıktır. Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin % 30- 50 oranında hastalığın ortaya çıkışında etkili olduğu gösterilmiştir (15, 16). Diyabet etyopatogenezinde rol oynayan birden fazla gen tanımlanmış olup, hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki “major histokompatibilite kompleksinin” (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile yakın ilişkilidir. HLA ‘class’-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin, diyabet gelişmesinde rolü büyüktür. HLA- DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4’ün tek başına bulunması, tip I diyabet gelişme riskini 2-3 kat artırmaktadır. Bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, hastalık riskini 7-10 kat artırmaktadır. Bunun yanında; normal kişilerin % 30-35’inde DR3 veya DR4 varlığı saptanmakta, ancak bu antijenik yapıya sahip olanların %20-30’unda diyabet gelişmektedir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır bir klinik seyir göstermektedir (1, 17). Yine ikizlerle yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin ve bu faktörlerin immün sistemle etkileşimi sonucunda hastalığın ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Çevresel faktörler arasında virüsler, diyetle alınan gıdalar ve çevre kirliliği hastalığın patogenezinde önemli faktörler olarak göze çarpmaktadır. Birçok virüs Tip 1 DM oluşumu ile ilişkili bulunmasına rağmen virüsler arasında en güçlü ilişki Rubella virusu iledir. Konjenital Rubella’lı hastaların yaklaşık %20’sinde ileri dönemlerde Tip 1 DM gelişebileceği bildirilmektedir. Ayrıca Enterovirus, Cytomegalovirus, Cocksacki virus, Parvovirus B19 ve Rotavirus da Tip 1 DM ile ilişkili diğer viruslardır. Tip 1 DM’a neden olan virusların doğrudan pankreastaki hücreleri infekte ederek sitolize yol açtığı veya virusların çeşitli sitokinlerin üretimini tetikleyerek β hücrelerinin yıkımına neden olduğu düşünülmektedir (18- 20).

Tip 1 diyabette meydana gelen metabolik değişikliklerin en önemli nedeni, insülin eksikliği veya yokluğudur. İnsülin karşıtı hormonların aktivasyonlarının artması, metabolik değişikliklerin ortaya çıkmasına ve ağırlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. İnsülin eksikliğinde; hücresele glukoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezinin bozulması sonucu hiperglisemi oluşur. Protein ve yağ sentezi azalır, anabolik olaylar bozulur. İnsüline karşı etki gösteren hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar. Sonuç olarak; insülin yetmezliği nedeniyle oluşan tip I diyabette, insülin karşıtı hormonların etkisiyle katabolik seyir abartılı bir şekilde metabolizmaya hakim olur. Asıl bozukluk insülin yetmezliği olmasına rağmen, karşı düzenleyici hormonların plazma düzeylerinin artması ve etkilerini ortaya çıkarması ile birlikte artan hipergliseminin hakim olduğu metabolik bozulmalar hiperozmolarite ve osmotik diürece yol açmakta, sıvı kaybı ile birlikte elektrolit kaybı sonucu elektrolit bozukluğu ve asidoz oluşmaktadır. Oluşan hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glukoz ve elektrolit ekskresyonunun azalmasına neden olur. Bu da, organizmanın glukoz yükünün daha da artmasına yol açarak, hiperozmolarite ve hücresele dehidratasyonun artmasıyla sonuçlanır. Santral sinir sistemi başta hiperozmolarite olmak üzere hücresele dehidratasyon ve asidozdan etkilenir ve bilinç değişikliklerinden komaya kadar ilerler (21). Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, lipolizin hızlanması ile dolaşımda total lipit, kolesterol, serbest yağ asitleri artmaktadır. Dolaşımda oluşan fazla miktardaki yağ asitleri glukagon/ insülin oranının artmasıyla başlatılan bir dizi metabolik olayla karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine (asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit) dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına neden olur. Keton cisimlerinin üretiminin artması ile birlikte periferik kullanımının azalması ve hipovolemi nedeniyle böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalması keton artışına katkıda bulunur (12, 22).

2.1.2.2. Tip 1 DM'un Gelişim Evreleri:

Tip 1 diyabet gelişimi 3 evrede özetlenebilir.

1- Prediyabet evresi: Bu evrede hiçbir metabolik bozukluk mevcut olmayıp genetik yatkınlık, HLA-DR, HLA-DQ antijenleri ve potansiyel diyabet genlerinin pozitifliği ile gösterilebilir. Bu evre tetiği çeken çevresel faktörlerin (viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, bazı gıda maddeleri ve ilaçlar) araya girmesi ile başlar.

2- Aktif otoimmünite ve erken diyabet evresi: Bu evrede de aşikâr metabolik bir bozukluk yoktur. Bu evre ikiye ayrılır: a) Yeterli insülin sekresyonunun olduğu ilk evrede otoimmüniteye ait immünolojik belirleyiciler olan adacık hücre antikorları (ICA), insülin antikorları (IAA) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) pozitif olabilir. b) İnsülin sekresyonunun azaldığı evredir. Bu evrede glukoz toleransı hala bozulmamıştır.

3- Glukoz intoleransı ve aşikâr diyabet evresi: İnsülin sekresyonu progresif olarak bu evrede azalmaya başlar. Bu evre 3'e ayrılır:

a) Glukoz tolerans bozukluğu: Adacık hücre kitlesinin kaybı yaklaşık %50-80, pankreas insülin içeriği 20-50 mgr/dl arasındadır. Açlık kan şekeri normal olduğu halde glukoz yüklemesinde tolerans bozulmuştur. Klinik bulgu yoktur.

b) Klinik diyabet: Adacık hücre kitlesinde kaybın % 80 ve üzerinde olduğu dönemdir. Poliüri, polidipsi, polifaji veya araya giren bir stresle (travma, enfeksiyon, operasyon, psikolojik depresyon) ketoasidoz görülebilir. Bu evrede C-peptit plazmada saptanır ve remisyon beklenir.

c) İleri klinik diyabet: Adacık hücre kitlesindeki kaybın %100 olduğu dönemdir. Pankreas insülin içeriği yoktur ve C-peptit bulunmaz. İnsülin ihtiyacı artar, klinik seyir ağırlaşır, remisyon beklenmez (22- 24).

2.1.2.3. Tip 1 DM'da klinik:

Çocukluk çağı DM'da klasik seyirde hastanın öyküsünde poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı vardır. Semptomların ortaya çıkışı ile tanı arasında geçen süre hastadan hastaya farklılık göstermesine rağmen genellikle 1 aydan azdır. Gece altını

ıslatma poliürinin ipucu olabilir. Letarji, güçsüzlük ve kilo kaybı gibi tipik olmayan sinsi belirtiler sık görülmektedir. Diyetle alımın arttırılmasına rağmen kilo kaybının olması şu mekanizmayla açıklanabilir. Günlük ortalama 2000 kalorilik beslenmede %50 oranında karbonhidratlar yer alır. Diyabet geliştiğinde günlük yaklaşık beş litre su kaybı ile birlikte 250 gram glikoz kaybı olur. Bu da yaklaşık 1000 kalorilik bir kayıp anlamına gelir. Dolayısıyla diyabette kalori alımı arttırılsa bile devam eden aşırı kalori kaybı ve artan katabolizma hastanın kilo kaybının sürmesine neden olur. Sonuç olarak enürezis ve kilo kaybı olan bir çocukta diyabetes mellitus mutlaka araştırılmalıdır. Adölesan kızlarda piyojenik cilt infeksiyonları ve kandidaya bağlı vulvovajinit diyabet teşhisi konduğunda sıklıkla mevcuttur. Diyabetli hastaların yaklaşık %25'inde başlangıç ketoasidoz ile olabilir. Erken bulgular genellikle çok şiddetli olmayıp kusma, poliüri ve dehidratasyon şeklinde klinikle karşılaşılabılır. Uzamış ve şiddetli vakalarda Kussmaul solunumu ve nefeste aseton kokusu tespit edilebilir. Apendisit veya pankreatiti taklit edebilen karın ağrısının yanında konfüzyondan komaya kadar uzanan nörolojik bulgularla da hasta başvurabilir. Laboratuvarında hiperglisemi, ketonemi, glikozüri, ketonüri ve metabolik asidoz mevcut olabilir. Lökositoz sıktır. Serum amilazı yükselmiş olabilir, ancak lipaz düzeyi artmaz. Karın ağrısı cerrahi girişimi düşündürecek kadar ciddi olabilir ancak uygun tedavi ile birkaç saat içinde genellikle normale döner (1, 12).

2.1.2.4. Tanı:

Çocuk ve adölesanlarda tip 1 DM tanısı, klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konulur. DM'lu çocuklarda tanı basamakları üç kademede incelenebilir.

1. Poliüri, polidipsi, normalden fazla iştaha rağmen kilo kaybı gibi diyabeti destekleyen öykü.
2. Gelip geçici veya kalıcı glikozüri.
3. Metabolik asidozun klinik yansımalarıyla birlikte olan veya olmayan stupor veya koma.

Tüm bu durumlarla birlikte hastalığın tanısı hiperglisemi ve bununla ilişkili olarak ketonürinin eşlik ettiği veya etmediği glikozürinin gösterilmesine bağlıdır. Kan glikoz düzeyi 200 mg/dL'nin üzerindedir. Oral glikoz tolerans testi (OGTT), çocukluk çağında nadiren gerekse de kan glikoz düzeyi sınırda olan asemptomatik hastalarda tanı için kullanılabilir (1, 10). Tablo 2'de diyabetes mellitusun tanı kriterleri yer almaktadır.

Tablo 3. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (10)

• Diyabet semptomlarına ek olarak son yenilen yemekten bağımsız olarak günün herhangi bir saatinde bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)* olması.
Veya
• Açlık plazma glukozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)**. Açlık, son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır.
Veya
• OGTT yapıldığında yüklemenden 2 saat sonra glukoz konsantrasyonunun ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)* olması. Bu test Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılmalıdır. Suda erimiş olan, 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75g/kg kuru glukoz ile glukoz yüklemesi yapılmalıdır.

* Karşılık değer venöz tam kan için ≥ 10 mmol/L (180 mg/dl), kapiller tam kan için ≥ 11.1 mmol/L'dir (200 mg/dl).

** Karşılık değer hem venöz hem de kapiller tam kan için ≥ 6.3 mmol/L'dir.

Aşkar DM gelişiminden önce normal glikoz homeostazı ile diyabet arasında karbonhidrat metabolizması bozukluğu sonucunda gelişen ara dönem glikoz tolerans bozukluğu ve bozulmuş açlık glisemisi olarak adlandırılır. Bu hastalarda ileride diyabet gelişimi yüksek olduğundan bu dönem prediyabetik olarak değerlendirilmektedir. Bozulmuş açlık glisemisi glikoz tolerans bozukluğu ve tanı kriterleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Bozulmuş Açlık Glisemisi ve Glukoz Tolerans Bozukluğu Tanı Kriterleri (10)

1) Açlık plazma glukozu düzeyine göre kavramlar
-Açlık plazma glukozu < 5.6 mmol/L (100 mg/dl) = normal açlık glukozu
-Açlık plazma glukozu 5.6- 6.9 mmol/L (100-125 mg/dl) = bozulmuş açlık glisemisi
-Açlık plazma glukozu $\geq$ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) = diyabet tanısı (Tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)
2) OGTT yapıldığında kategorilere karşılık gelen kavramlar
-Yüklemeden 2 saat sonra glukoz < 7.8 mmol/L (140 mg/dl) = normal glukoz toleransı
-Yüklemeden 2 saat sonra glukoz 7.8- 11.1 mmol/L (140- 199 mg/dl) = glukoz tolerans bozukluğu
-Yüklemeden 2 saat sonra glukoz > 11.1 mmol/L (200 mg/dl) = diyabet tanısı (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)

2.1.2.5. Tedavi:

Tip 1 Diyabet tedavisi temel olarak 3 basamakta incelenebilir. Ketoasidoz tedavisi, asidoz sonrası veya geçiş dönemi ve idame dönemi. Ketoasidoz, en kısa zamanda tanı konarak tedaviyi gerektiren bir durumdur. Tedavisi temel olarak sıvı açığının kapatılması, insülin tedavisi ve metabolik bozukluklarla mücadeleyi kapsar. Asidoz sonrası veya geçiş dönemi, hasta stabil hale getirildikten sonra meydana gelen poliüri, polidipsi, aşırı kilo kaybı gibi problemlerle mücadelenin edildiği dönem iken, idame dönem ise hasta ve ailesinin eğitimi ve insülin tedavisinin düzenlenmesini kapsamaktadır.

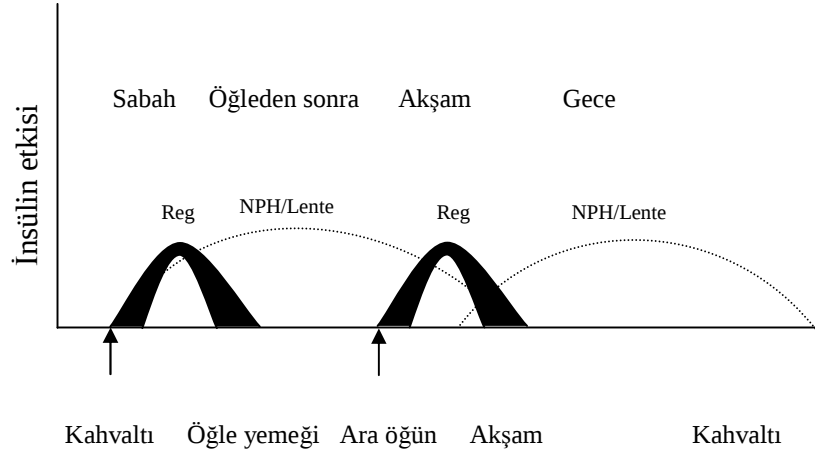
Normal insanlarda plazma insülin düzeyi bazal insülin sekresyonu ve gıda alımı ile arttırılan insülin konsantrasyonuna bağlıdır. Gıda alımı ile artan kan glikoz düzeyi insülin sekresyonunda artışa yol açarak kan şekeri normal düzeylere indirilir. İnsülin portal dolaşıma sekrete edildikten sonra ilk hedef organı karaciğerdir. Karaciğer glikozun kullanımında anahtar rolü oynayan organdır.

Temel olarak insülinler kısa, orta, uzun etki süreli ve analoglar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 5). Ayrıca kısa ve orta etkili insülinlerin değişik konsantrasyonlarda karışımlarını ihtiva eden preparatlar da bulunmaktadır.

Tablo 5. İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri (25)

İnsülin tipi	Etkisinin başlaması (Saat)	Doruk etki (Saat)	Etki süresi (Saat)
*Hızlı etkili analoglar (Aspart, Glulisin, Lispro)	0.15- 0.35	1- 3	3- 5
*Regüler / Solubl (Kısa etkili)	0.5- 1	2- 4	5- 8
*Orta etkili analoglar			
Semilente (Domuz)	1- 2	4- 10	8- 16
NPH (Nötral protamin hagedorn)	2- 4	4- 12	12- 24
IZS (İnsülin zinc suspension) lente tip	3- 4	6- 15	18- 24
*Bazal analoglar			
Glargine	2- 4	Pik yapmaz	24 saat ve daha az
Detemir	1- 2	6- 12	20- 24
*Uzun etkili analoglar			
Ultralente tip	4- 8	12- 24	20- 30

Hastaların kullanması gerekli insülin dozu bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; yaş, ağırlık, puberte evresi, diyabet süresi ve aşaması, enjeksiyon bölgelerinin durumu, besin alımı ve dağılımı, egzersiz yapıp yapmadığı, günlük alışkanlıklar, kan şekeri ölçüm sonuçları ve glikozile hemoglobin düzeyleri, araya giren hastalıklardır (25). İnsülin etkisi ve öğünler ile ilişkisi Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. İnsülin Etkisi ve İnsülin Salınımının Öğünler ile İlişkisi (1)

2.1.3. DM'un Komplikasyonları:

Çocukluk çağında ortaya çıkan diyabet komplikasyonları etkili tedavi ve erken müdahale ile önlenebilen komplikasyonlardır. Temel olarak akut, subakut ve kronik olarak üç grupta incelenirler. Akut komplikasyonlar arasında en sık görülenler diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi iken, kronik komplikasyonlar diyabetin mikro ve makrovasküler düzeyde oluşturduğu hasarlara bağlıdır.

a) Akut komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi acil müdahale edilmediği takdirde morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonlardır. Bazen hastalar tanı konmadan önce ilk semptom olarak diyabetik ketoasidoz ile başvurabilirler. Yeterli sıvı tedavisi ve uygun doz insülin bu komplikasyonun ana tedavi basamaklarını oluşturur. Ciddi insülin eksikliği lipolize yol açan insülin karşıtı hormonların etkisi ile birleştiğinde, aşırı yağ asidi ve sonuçta da keton yapımına neden olur. Ketonların yapımı vücudun tampon kapasitesini aşınca ketoasidoz ortaya çıkar. Hiperosmolarite, asidoz ve elektrolit dengesizliği, dehidratasyonla birlikte diyabetin bilinç kaybı ve ketoasidoz ile birlikte karakterize en şiddetli kliniğine yol açar (26). Hipoglisemi ise daha çok insülin tedavisi altındaki hastalarda ortaya çıkar. Aşırı dozda insülin kullanımı ve yetersiz beslenme sonucu ortaya çıkabilir. Erken müdahale ile komplikasyonsuz iyileşmeler mümkünken, tanı ve tedavide gecikmeler başta nörolojik sekeller olmak üzere birçok

probleme yol açabilmektedir. Diyabette ayrıca beyin ödemi, insülin alerjisi, enfeksiyonlara eğilim ve serebral tromboz gibi akut komplikasyonlar da gelişebilir.

b) Subakut komplikasyonlar: Lipodistrofi, osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı, büyüme geriliği, hiperlipidemi, pubertal ve menstrüel bozukluklar, emosyonel bozukluk sayılabilir.

c) Kronik komplikasyonlar: Diyabetli hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan çağına kadar uzanmaktadır. Komplikasyonlar adölesan döneminde artmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ölüm nedenini ise aterosklerotik damar hastalığı ve onun komplikasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi etkili bir metabolik kontrolle mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavisi seçenekleriyle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv bir takım yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır (27- 29). Bunların dışında gelişme geriliği, gecikmiş cinsel olgunlaşma, eklem hareketlerinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi sekonder komplikasyonlar yönünden de hastaların yakın izlenmesi gerekmektedir.

Kronik Komplikasyonların Etyopatogenezi:

Tip I diyabetli hastalarda değişik komplikasyonlar farklı patogenetik süreç sonunda ortaya çıkmaktadır. Genel anlamda dokularda değişikliklere yol açan bu mekanizmalar şunlardır:

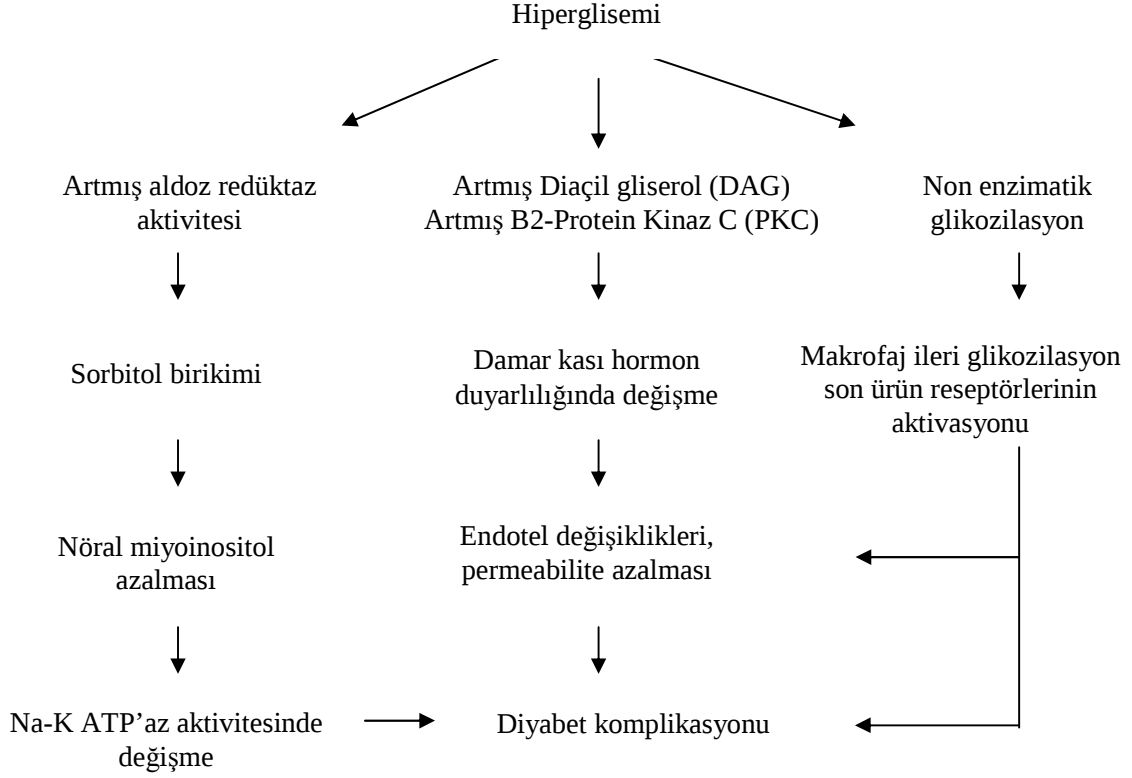
a) İleri glikozilasyon son ürünleri (AGEs): Vücuttaki proteinlerin çoğu, normal koşullarda yapı ve fonksiyonların korunması ve yenilenmesinde enzimatik yolu kullanır. Bazal membranlar, proteinler, α -2 makroglobülin, kollajen, bazı yüzey reseptörleri, HLA antijenleri, immünglobülinler ve glikoprotein yapıları hormonlar hariç önemli proteinlerin çoğu enzimatik yoldan glikozile olur. Hipergliseminin kronik etkisi sonucu, glikoz bu yolun dışında proteinlerin içine girmekte ve kontrolsüz glikozilasyon reaksiyonları

sonunda temel yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun en güzel örneğini HbA1c oluşumunda görmekteyiz. Burada HbA'daki valin ve lizin aminoasitlerinin glikozilasyonu sonunda önce geri dönüşümlü, pre HbA1c, daha sonra geri dönüşümsüz bir reaksiyonla HbA1c oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında saptanan HbA1c metabolik kontrolün temel indeksini oluşturmaktadır. Eğer daha kısa süreli bir gösterge istenirse glikozile albümin düzeyi ölçülebilir. Bir haftalık iyi bir kan şekeri kontrolü sonrası, glikozile serum proteinleri % 40 azalırken, HbA1c ancak % 10 azalmaktadır (30, 31). Proteinlerin çapraz bağlanışlarında floresan görüntüleriyle tespit edilen AGEs uzun süreli hiperglisemi sonrası deri biyopsi örneklerinde gösterilebilir. Diyabetik nefropati ve retinopatili hastaların bağ dokusunda glikozile çapraz bağ floresansı normal kişilere göre iki kat fazla bulunmuştur. AGEs'nden biri olan pentozidin, proteinlerin pentozla olan reaksiyonu sonucu oluşur ve damar dokularında artmış bir belirteç olarak bulunur. Diyabetli hastalarda ciddi komplikasyonların göstergesidir (30, 32). AGEs dokuların hasarlanmasında rol oynar. Makrofajlarda, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda, menengial hücrelerde AGEs proteinleri için reseptörler bulunur. Sözü edilen proteinlerle reseptörlerin etkileşimi sonrası, makrofaj-monosit hücre serisinden Tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve trombosit büyüme faktörünün salınımına yol açar. Bu salınımın fizyolojik sınırların dışına çıkması durumunda, doku hasarlanması ve trombotik olaylar meydana gelir. Benzer şekilde fibroblast resöptörlerinin AGEs'le etkileşimi sonunda fibrotik proliferasyon oluşmakta, aynı olay endotelde meydana geldiğinde permeabilite bozulmakta ve sklerotik olaylar artmaktadır. Yine endotel hücrelerinde oksidatif stres reaksiyonları sonucu oluşan serbest radikaller doku hasarına yol açmaktadır (33).

b) Poliöl yolunun aktive oluşu: Diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ikinci potansiyel mekanizma poliöl yolunun aktivasyonudur. Bu yolda glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol, sorbitol dehidrogenazla fruktoza okside olur. Aldoz redüktaz retina, böbrek papillası, lens, Schwann hücreleri ve aortta bulunur. Poliollerin, katarakt, retinopati, nefropati, nöropati ve aort hastalıklarında rolü olduğu düşünülmektedir. Lenste sorbitol, osmotik şişmeye yol açmaktadır. Başlangıçta geri

dönüşümlü olan bu durum, sodyum-potasyum adenosin tri fosfataz (Na-K ATP'az) enziminin çalışması bozulunca geri dönüşümsüz hale gelir. Na-K ATP'azın inhibisyonunun, hayvanlarda myoinositol yetersizliğine yol açtığı gösterilmesine rağmen insanlarda gösterilememiştir. Bilindiği gibi, myoinositol membranların yapı taşı olan fosfolipitlerin önemli bir parçasıdır. Diyetle alımının ve böbreklerde glikoz-6-fosfattan sentezlenmesinin yanısıra, inositol fosfatın hidroliziyle de oluşur. Periferik sinirler, retina, glomerüller ve bağırsakta myoinositol transportu hiperglisemi ile bozulmaktadır. Myoinositolün azalması, fosfoinositol metabolizmasını baskılar. Na-K ATP'az aktivitesinin azalması ile sinirlerde enerji kullanımı azalarak yapısal değişiklikler ve fonksiyon kaybı ortaya çıkar. Na-K ATP'az pompasının çalışmadığı durumda hücre içinde sodyum birikir. Özellikle çabuk iletim yapan sinirlerde sodyumun birikimi total depolarizasyonu bloke eder ve sinir iletim hızı azalır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda poliol yolunun inhibisyonuyla katarakt, nefropati ve nöropatinin önlenemediği gösterilmiştir (34).

c) Hemodinamik hipotez: Doku hasarı ile ilgili ileri sürülen genel mekanizma, tip I diyabet tanısından kısa süre sonra saptanan hiperfiltrasyon ve bunun yol açtığı patolojik olaylardır. Artan kan akımının kapiller vasküler yatakta değişikliklere yol açtığı ve bazal membran proteinlerinin sentezini artırdığı düşünülmektedir. Glomerüller hiperfiltrasyon, nefromegaliye yol açmakta, intraglomerüler basınç artışıyla da glomerüloskleroz başlamaktadır (35). Şekil 2'de diyabetin kronik komplikasyonlarının patofizyolojisi görülmektedir.



Şekil 2. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Patofizyolojisi

Diyabetin uzun süreli vasküler komplikasyonları retinopati, nefropati, nöropati ve makrovasküler hastalıkları içerir. Retinopatiye bağlı olarak görme bozuklukları ve körlük, nefropatiye bağlı olarak böbrek yetmezliği ve hipertansiyon, nöropatiye bağlı olarak ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü ve otonom fonksiyonlarda bozukluk ve makrovasküler hastalığa bağlı olarak kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve inmeler meydana gelir (36).

Erken fonksiyonel ve yapısal anormallikler hastalığın başlangıcından itibaren birkaç yıldan önce ortaya çıkmayacağından diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar çocukluk ve adölesan dönemlerinde nadir olarak görülmektedir. Ayrıca diyabet süresinin uzaması, yaş ilerlemesi ve puberte diyabet komplikasyonları için risk faktörleridir (37). Diyabetin kronik komplikasyonlarına yaklaşım tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarına Yaklaşım (36)

Komplikasyon	Ne zaman araştırılmalı?	Risk faktörleri
Retinopati	2 yıllık diyabetlilerde 11 yaşından sonra her yıl, 5 yıllık diyabetlilerde 9 yaşından sonra her yıl	Hiperglisemi, yüksek kan basıncı, lipid anormallikleri, yüksek kan glikoz düzeyi, yüksek vücut kitle indeksi
Nefropati	2 yıllık diyabetlilerde 11 yaşından sonra her yıl, 5 yıllık diyabetlilerde 9 yaşından sonra her yıl	Yüksek kan basıncı Lipid anormallikleri Sigara
Nöropati	Bilinmiyor	Hiperglisemi Yüksek vücut kitle indeksi
Makrovasküler hastalık	12 yaşından sonra	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Lipid anormallikleri Sigara

2.2. KEMİĞİN YAPISI VE FONKSİYONU

Kemik mekanik fonksiyonların yanısıra Ca, P ve diğer iyonlar için de geniş bir depo görevi gören hücresel ve hücresel olmayan yapıların mükemmel bir kombinasyonudur (38).

Kemikler temel olarak epifiz, metafiz ve diafiz kısımlarından meydana gelir. Kemikğin kompakt kısmı diafiz (kortikal kemik), süngersi kısmı ise metafiz (trabeküler kemik) olarak adlandırılır. Kortikal kemik mekanik destek sağlarken, trabeküler kemik ise kemik mineral dengesinin devamı için depo görevi görür. Kemik dokusundaki olgun hücreler osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlardır. Osteositler kemik dokusunun devamlılığı için gerekli matriksi sentez eden hücrelerdir. Ayrıca bu hücreler bazı özel durumlarda kemik rezorpsiyonu yaparlar. Osteoklastlar kemik matriksini demineralize etmek için gerekli enzimleri ihtiva ederler. Osteoklastik hücre içine alınan kemik

kristalleri proteolitik enzimlerle sindirilir. Kemik matriksini sentezleyen osteoblastlar hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunurlar. Mezenkimal kaynaklı hücrelerdir ve temel olarak üzerine Ca ve fosfatın hidroksiapatit kristali şeklinde depolandığı tip 1 kollajeni yapmakla yükümlüdür. Bu hücreler östrojen, 1,25 dihidroksi vitamin D ve PTH için reseptörler içerirler. Ayrıca osteoblastlar bu hormonların etkisiyle IGF-1'i üretirler ki bu hormon kemik döngüsünde önemli bir rol oynamaktadır. Kemik mineralizasyonunun şöyle olduğu öne sürülmektedir. Osteoblastlarca önceden oluşmuş kollajen matrix içine kollajen ile etkileşime girebilen asidik fosfoproteinler salınır. Bu proteinler kollajen ile etkileşime girerek fibriller içinde apatit oluşumu için çekirdek oluştururlar. Yani bu asidik matriks fosfoproteinleri mineralizasyon ve doku stabilitesi için çok önemli düzenleyici görevi görürler. Bu fosfoproteinler; osteokalsin, osteonektin kemik sialoproteini ve osteopontindir (39). Kemik matriksin yapısını kollajen fibriller (büyük oranda Tip 1), glikozaminoglikanları içeren zemin maddesi ve kollajenik olmayan proteinler oluşturur. Kemik mineralize olmamış bileşen ağırlığının % 90'ından fazlasını tip 1 kollajen oluşturur. Glikozaminoglikanlar kalsifikasyon işleminde ve hidroksi apatit kristallerinin kollajen fibrillere fiksasyonunda rol oynar. Kollajen fibrillerdeki aminoasitlerin yaklaşık % 25'i ya prolin ya da hidroksiprolindir. Kollajen metabolizması sırasında hidroksiprolin içeren oligopeptidler idrarla atılır. Ca ve fosfat kristalleri amorf veya hidroksiapatit şeklinde bulunmaktadır (40). Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri (41).

Kemik Yapımı Belirteçleri	
ALP aktivitesi	Kemiğe spesifik ALP osteoblast membranının bileşenlerindendir. Fosfat hidrolizinde temel rol oynar. Hidroksiapatit kristallerinin gelişimini sağlar. Çocuklarda puberte ortasına kadar artar ve geç pubertede azalır.
Osteokalsin	Kemik yapımının duyarlı ve özgül belirleyicisidir. Osteoblastlar ve odontoblastlar tarafından sentezlenir. Doğrudan kemik matriksinin içerisine girer. Bir bölümü kanda da bulunur. Yaş ve puberte dönemine göre serum düzeyleri farklılık gösterebilir ve boy artış hızı ile koreledir.
Prokollajen I ekstensiyon peptidleri	N-terminal ve C-terminal ekstensiyon peptidleri fibril yapısı oluşmadan önce tip 1 kollajenin hücre dışı seyri süresince bölünmüşlerdir. Büyüme hızı ve kemik mineral oluşumu ile koreledir.
Kemik Yıkımı Belirteçleri	
Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP)	Osteoklastların içinde olup osteoklastik aktivite ile salınır. Kemiğe özgül değildir.
Hidroksiprolin	Prokollajen zincirindeki prolinin post-translasyonel hidroksilasyonunun ürünüdür. Kemik kollajeni için özgül değildir. Kollajenöz olmayan proteinler ve diyet proteinleri üriner hidroksiprolin kaynağı olabilirler. Bebeklik ve puberte dönemlerinde idrar hidroksiprolin düzeyleri çok yüksektir.
Kollajen piridinum cross-links	Piridinolin ve deoksi piridinolin kollajenin post-translasyonel modifikasyonu ile hidroksilizin ve lizinden oluşur. Matriks rezorpsiyonu boyunca salınır ve idrarla atılır. Deoksi piridinolin kemiğe daha özgüdür. Çocuklarda ve adolesanlarda yaşa bağlı olarak idrar düzeyleri farklılık gösterir ve gelişim hızıyla koreledir.
Kollajen tip I cross-link	Piridinum cross-linkleri ile aynı özellikleri gösterir.

2.3. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulmalarla seyreden sistemik bir iskelet bozukluğudur (42). Osteopeni ise kemik dokusunun miktarındaki azalmayı ifade eden bir terimdir. Bir diğer terim olan osteomalazi de genellikle vitamin D eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan mineralize

kemik matriksinde azalmayı ifade eder. Osteoporoz primer olarak normal yaşlanma süreci içerisinde ortaya çıkabileceği gibi, osteogenezis imperfekta, idiopatik juvenil osteoporoz, osteoporosis pseudoglioma sendromunda da görülebilir (43). Sekonder osteoporoz ise birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 8).

Tablo 8. Sekonder Osteoporoz Nedenleri (43-45)

Endokrin nedenler	Tip 1 DM, Cushing sendromu, anoreksia nervoza, gonadal yetmezlik, akromegali, adrenal yetmezlik, hiperprolaktinemi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, endometriozis, galaktozemi, PTH-iliskili peptid salgılayan tümörler, Klinefelter sendromu
Kemik iliği hastalıkları	Amiloidoz, sarkoidoz, hemofili, lösemi, talasemi, hemokromatoz, mastositoz, lenfoma, pernisiyöz anemi, Multipl myeloma, Gaucher hastalığı, orak hücreli anemi
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Pankreas yetmezliği, Çölyak hastalığı, kolestatik hastalıklar, parenteral beslenme, malnütrisyon, gastrektomi, kısa barsak sendromu, malabsorbsiyon sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları
İlaçlar	Antikonvülzanlar, metotreksat, glukokortikoidler, heparin
Organ nakli	Kemik iliği, böbrek, kalp, karaciğer, akciğer
Diğer	Artmış protein tüketimi, yetersiz Ca alımı, ankilozan spondilit, idiyopatik hiperkalsiüri, Osteogenezis imperfekta, kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları, konjenital porfiri, Marfan sendromu, Multipl skleroz, immobilizasyon, Vitamin D eksikliği, Homosistinüri, Hipofosfatazya, Romatoid artrit, Epidermolizis bülloza, Ehler Danlos Sendromu, spinal kord hasarı, Duchenne müsküler distrofi, Spinal müsküler atrofi, kafa travması, Juvenil idiopatik artrit, Sistemik lupus eritematosus, Dermatomyozit, Nefrotik sendrom, maligniteler

Osteoporoz, sonuçları erişkin yaşta ortaya çıkan bir çocukluk çağı hastalığıdır. Çünkü zirve kemik kitlesi ki bu kavram normal büyüme sonucunda ulaşılan en yüksek kemik kitlesini ifade etmektedir, erişkin yaştaki kemik kitlesini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Diğer faktör ise zirve kemik kitlesine ulaştıktan sonra devam eden yapım ve yıkım dengesidir (46- 49). Çalışmalar göstermiştir ki zirve kemik kitlesine ulaşma onlu yaşların sonunda olmaktadır. Kemik kitlesi puberteye kadar cinsiyet ayrımı olmadan artarken, puberte sonrası cinse göre farklılık göstererek artmaya devam eder. KMD ölçümü sonucunda ortaya çıkan kemik mineral kitlesinin % 97.4'ü 18 yaşına kadar kazanılmış kemik kitlesidir (46, 49- 52). KMD ölçümünde birçok yöntem kullanılmasına rağmen en sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yöntem DEXA'dır (7, 47, 49, 53- 56). DEXA ile ölçülen KMD ve kemik mineral kitlesi biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle belirlenen miktarlar ile yakın ilişki göstermektedir (54). Metabolik değişikliklerden ilk etkilenen iskelet bölgeleri lumbal vertebra ve femur boynu olması nedeniyle değerlendirmeler öncelikle bu bölgelerden yapılmaktadır. DEXA ölçümünde en sık kullanılan veri KMD'dir. KMD sonucunda osteoporoz ve osteopeni tanımlanırken veriler T ve Z skoruna çevrilerek kullanılmalıdır (47, 55).

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Zirve kemik kitlesine ulaşmış adölesanların KMD ortalaması}}{\text{Zirve kemik kitlesine ulaşmış adölesanların KMD standart deviasyonu}}$$

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş ve cinse uygun KMD ortalaması}}{\text{Yaş ve cinse uygun KMD standart deviasyonu}}$$

Çocukluk çağı için osteopeni ve osteoporoz sınır değerleri konusunda ortak bir fikir oluşmadığından erişkinler için kullanılan T ve Z skorları kullanılmaktadır. T veya Z skoru -1 ile -2.5 arasında ise osteopeni, -2.5'in altında ise osteoporoz olarak yorumlanır (7, 47, 56). T skoru ölçüm yapılan kişi zirve kemik kitlesine ulaşacak yaşta değilse

kullanılmaz. Uluslararası Klinik Dansitometri Derneğinin önerilerine göre çocuklarda DEXA'nın teşhiste kullanımı tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çocuklarda DEXA'nın Teşhiste Kullanımı
(Uluslararası Klinik Dansitometri Derneğinin Önerileri) (57)

-
- Osteopeni ve osteoporoz teşhisinde Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması kullanılmamalıdır.
 - T skoru yerine Z skoru kullanılmalıdır.
 - T skoru DEXA raporlarında gösterilmemelidir.
 - Çocuklarda osteoporoz tanısı sadece dansitometrik ölçümlere dayanılarak konmamalıdır.
 - Z skoru -2.0'ın altında ise terminoloji 'kronolojik yaşa göre düşük kemik dansitesi' şeklinde ifade edilmelidir.
 - Z skoru aynı yaştaki kontrollerin verilerine göre değerlendirilmelidir. Referans alınan değerler raporlarda yer almalıdır.
 - Tercih edilen iskelet bölgeleri vertebra ve total vücut olmalıdır.
 - Kırık riskinin belirlenmesi henüz tam olarak ortaya konamamıştır.
 - Kemik boyutu, puberte evresi, iskelet gelişimi veya vücut kompozisyonuna göre KMD değerlendirilmesi için bir fikir birliği yoktur.
 - KMD araştırmaları aynı makine, aynı mod, aynı yazılım kullanılarak yapılmalıdır. Çocuğun gelişimine göre değişiklik ihtiyacı ortaya çıkabilir.
 - Tetkik edilen bölge standart olmayan bir bölge ise raporlarda belirtilmelidir.
-

2.4. TİP 1 DM'DA KEMİK METABOLİZMASI:

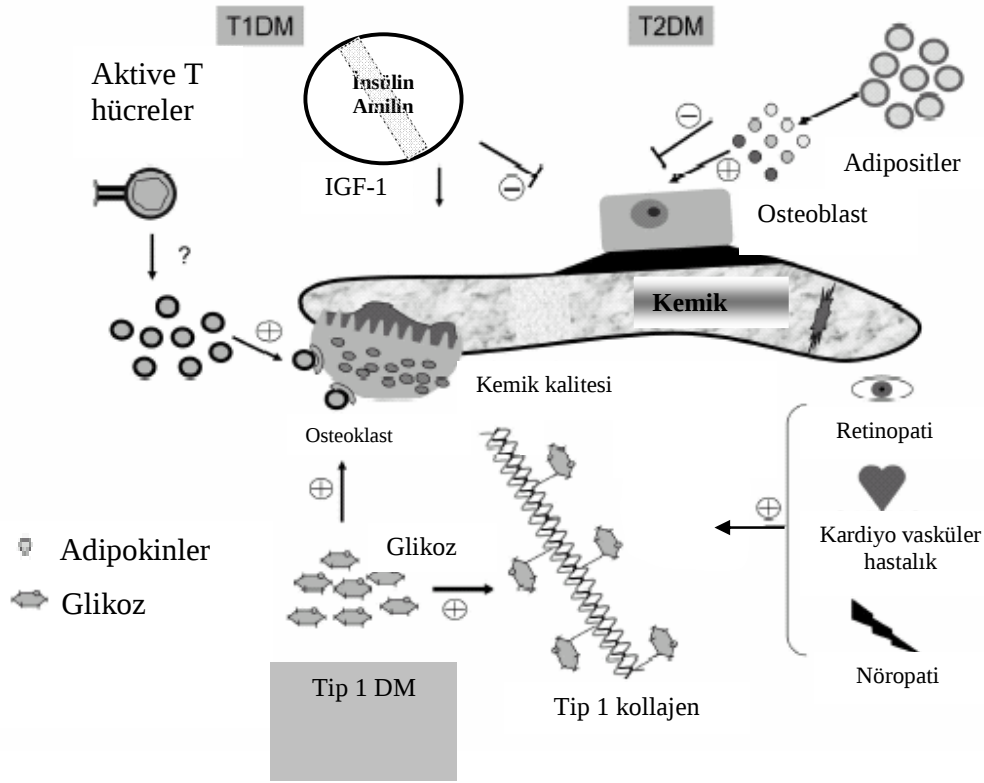
DM'un kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmesine rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabetli adölesan hastalar normal büyüme ve matürasyon göstermelerine rağmen daha düşük kemik kitlesi ve ölçülerine sahiptir (58). İlk kez 1920 yılında tip 1 DM'lu çocuklarda azalmış kemik kitlesi tanımlanmış, 1952 yılında da postmortem incelemelerde de diyabetli hastalarda osteoporozun çok daha şiddetli görüldüğü belirtilmiştir (59). KMD

ölçümünün yaygınlaşması ile de DM'lu çocuklarda kemik kitlesindeki azalmalar daha erken belirlenmeye başlanmıştır.

Diyabetli çocuk ve adölesanlarda azalmış kemik yapımı ve artmış kemik rezorpsiyonu kemik kitlesinde ve KMD'inde azalma ile sonuçlanır (60, 61). Diyabet süresinin uzaması ve kötü kontrollü diyabetin kemik mineralizasyonu üzerine olumsuz etkileri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (54, 62). Diyabetin başlangıç döneminin kemikte zirve kitlesi kazanılan döneme denk gelmesi önemli bir faktör olarak göze çarpar. Kemik zirve kitlesine ulaşıldıktan sonra ortaya çıkan diyabetin kemikler üzerinde önemli bir probleme yol açmayacağı bildiriliyor olmasına rağmen, bu durum hastanın diyabet süresinin daha kısa olması ile de açıklanabilir (54, 63).

Diyabette kemik mineralizasyonunda azalma birçok nedene bağlı olabilir. Hiperglisemi, insülinopeni, Ca ve fosfat kaybının artması ile mineral ve D vitamini metabolizmasında bozukluklar, kemikteki mikroanjiyopati, tip 1 kollajen AGEs'nin üretimi gibi nedenler kemik mineralizasyonunda bozulmalara yol açabilmektedir (64).

Hiperglisemi osteoblastların fonksiyonlarını, çoğalma ve farklılaşmasını bozar (65- 68). Ayrıca hiperglisemi kemik rezorpsiyonunun ana hücreleri olan osteoklast aktivasyonunu da artırır (69). Yüksek kan glikoz düzeyi bir yandan mikrovasküler komplikasyonların hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına yol açarken, diğer yandan Ca'un renal reabsorpsiyonunu, PTH ve kalsitriol sentez ve fonksiyonlarını da bozmaktadır (59, 70- 73). Hipergliseminin etkisi ile proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikozillenmesi sonucu ortaya çıkan AGEs, interlökin- 6 (IL-6) düzeyini artırır. Bu sitokin kollajen yapısını doğrudan ve dolaylı olarak bozmaktadır (70, 74, 75). Tip 1 DM'de kemik kitlesindeki azalmanın potansiyel mekanizmaları şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Tip 1 Diyabetes Mellitusda Kemik Kitlesindeki Azalmanın Potansiyel Mekanizmaları (76)

Kemik metabolizması üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri olan bir hormon olan insülin, kemiğin hem kalınlaşmasını hem de boyuna büyümesini sağlar. İnsülinin kemik üzerindeki anabolik etkilerini gösteren hayvanlar üzerindeki çalışmalar streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş farelerde yapılmıştır. Bu hayvanlardaki kemikteki Ca/ fosfat oranında azalma ve buna bağlı olarak hidroksiapatit kristal yapısındaki bozulmalar kemik mineralizasyonundaki defektleri gösteren bulgulardır (77). İnsülin reseptörleri ve IGF reseptörleri üzerinden, insülin kemikte hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırırken, IGF-1'in ve IGF-bağlayıcı protein 1'in karaciğerdeki sentezleri üzerine etki ederek dolaylı olarak da kemik metabolizmasını etkiler (67, 78- 80). Diyabetli deney hayvanlarının iskelet büyüme merkezlerindeki IGF- 1, IGF-1 reseptör ve insülin reseptör düzeylerindeki azalmalar da büyümede geriliğe yol açan faktörler olarak

düşünülmektedir (81). Ayrıca hayvan deneylerinde insülin tedavisi ile osteoblast sayısında ve IGF-1 düzeylerinde artışlar olduğu ve bunlarla bağlantılı olarak kemik mineralizasyonunun düzeldiği gösterilmiştir (59, 70- 72). IGF- 1 kortikal kemik üzerinde farklı biyolojik etkileri olan bir mediatördür. Etkileri kemikten lokal veya sistemik olarak salındığında ortaya çıkmaktadır. Hayvan deneylerinde kemikte büyüme ve kortikal genişlemeyi artırdığı ortaya konmuştur (82). Diyabetli farelerde insülin ve IGF-1 sinyallerinin düzenlenmesinde rol oynayan insülin reseptör substratının kaybı sonucu bozulmuş kemik yapımı ve düşük kemik döngüsü gösterilmiştir (83, 84).

Amilin pankreatik β hücrelerinden salgılanan 37 aminoasitten oluşan bir peptittir. Osteotropik özellikleri olan amilin tip 1 DM'de salgılanamadığı gösterilmiştir. Diyabetli ratlara amilin verildiğinde kemik kitlesinin devam ettiği, kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal belirleyicilerinin inhibe olduğu ve kemik yapımında rol oynayan biyokimyasal belirleyicilerin düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur (85). Amilin eksikliği olan farelerin osteopenik olduğu ve kemik rezorpsiyonunun ilerlediği de bilinmektedir (86).

Diyabette meydana gelen mikroanjiyopati yol açtığı komplikasyonlar bakımından hastalarda kemik metabolizmasında bozukluklara sebep olmaktadır. Özellikle nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar böbrek ve sinirlerin kemikler üzerindeki etkileri nedeniyle osteopeni ve hatta osteoporoza yol açabilen komplikasyonlardır (87- 91).

PTH, diyabette Ca ve P metabolizmalarındaki değişikliklere paralel olarak düzey değişiklikleri gösterebilmektedir. Sentez ve salınımının baskılanması özellikle kemik üzerindeki etkileri bilinen bu hormonun dengesinde bozulmaya ve kemiklerde osteopenik veya osteoporotik değişikliklere neden olabilmektedir. Mg eksikliğinin de PTH'a periferik dokularda cevabın azalmasına yol açtığı bildirilmektedir. Ca, P ve Mg metabolizmalarında meydana gelen diyabete bağlı bozukluklar da kemik metabolizmasını doğrudan ve dolaylı olarak etkilemektedir (92- 94).

2.5. PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN

Piridinolin ve deoksipiridinolin hücre dışı matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Piridinolin, esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste, daha az miktarlarda da diğer bağ dokularında bulunur. Belirgin miktarlardaki deoksipiridinolin sadece kemik kollajeninde bulunur. İnsanda piridinolin/deoksipiridinolin oranı 2/3 tür. Bunlar, kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkımı ile salınır. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve hücre dışı matriks ile birleştiğinden, kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar (95). Piridinolinin kemikteki miktarı nisbeten düşüktür (96). Hem piridinolinin hem deoksipiridinolinin temel deposu kemiklerdir. Piridinolinden farklı olarak deoksipiridinolinin ilk zamanlarda sadece kemik ve dentinde bulunduğu daha sonra aorta ve ligamanlarda da varlığı bildirilmiştir (95, 96). Ancak bu dokulardaki kollajen turnoverinin yavaş olması nedeni ile idrarla atılan deoksipiridinolinin kemik kollajen degradasyonu için özgül belirleyici olduğu göz önünde tutulmalıdır (95). İn vivo olarak metabolize edilmeyen çapraz bağların yaklaşık % 40'ı serbest % 60'ı peptit bağlı formda idrarla atılır (40). Genel olarak idrarla çapraz bağ atılımının kemik rezorbsiyonunu yansıttığı kabul edilmektedir (95). İdrar ile atılan piridinolin ve deoksipiridinolin çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir (97). Bu moleküllerin düzeyleri primer hiperparatiroidizmde artar. Bu hastalarda normalin altındaki hidroksiprolin atılımına karşılık adenomun cerrahi olarak uzaklaştırılmasından sonra çapraz bağ atılımı normale döner (98). İdrarla piridinolin ve deoksipiridinolin atılımı osteomalazi ve hipertiroidizmde artış gösterir. Tiroksin ile tedavi edilen hipotiroidili hastalarda kemik metabolizması için duyarlı bir belirteç olarak görünmektedir (99). Kemiğe metastaz yapan tümörlerde piridinyum çapraz bağlarının idrarla atılımı önemli derecede yüksektir (95). DM'da da idrarla bu çapraz bağların atılımının arttığı bildirilmiştir (100).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne başvuran hastalar üzerinde Temmuz 2008- Ocak 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 50 gönüllü hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden benzer 130 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve ailelerinden ve sağlıklı gönüllülerden sözlü ve yazılı izinler alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Karar No: 2008/117).

Tüm hastaların DM tanısı ADA kriterlerine göre kondu (101). Hastalar günde iki, üç veya dört kez regüler, NPH, karışım, lispro, aspart, glargine ve detemir insülinleri değişik doz ve kombinasyonlarda kullanıyordu. Diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nöropati ve nefropati yönünden hastalar değerlendirildi ve bunlardan herhangi biri pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların insülin dışında sürekli ilaç kullanımı ve DM dışında kronik herhangi bir hastalıkları yoktu.

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve cilt kıvrım kalınlığı (CKK) ölçüldü. Çocuk çıplak ayakla durabileceği en dik pozisyonda iken boy ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümde topuk, kalça, sırt kostaları ve başın arka kısmının ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edildi. Ölçülen çocukta çene, iki tarafta mandibula köşesinden yukarıya doğru itilerek stadiometre ile ölçüm yapıldı.

Vücut ağırlığı için tüm olgularda aynı ölçüm cihazı kullanıldı. Ölçümler olgu sadece üzerinde iç çamaşırı varken ve sabah aç karnına gerçekleştirildi.

Bel çevresi ölçümü, hasta ayakta ve giysisiz iken mezüra ile krista iliakalardan yere paralel geçen düzlemde gerçekleştirildi.

Cilt kıvrım kalınlığı ölçümü için triseps bölgesinin orta noktasından sol el başparmağı ve işaret parmağı ile cilt ve cilt altı dokuları tutularak median düzleme paralel bir plika oluşturuldu. Tutulan noktanın 1 santimetre önüne kaliper cihazı yerleştirilerek ölçüm değeri okundu.

Hastaların diyabet süreleri ve diyabetin başlama yaşları sorgulandı.

Hem hasta hem de sağlıklı çocuklardan sabah aç karnına serum Ca, P, Mg, ALP, PTH için kan örnekleri, idrar piridinolin ve deoksipiridinolin atılımlarını ölçmek üzere sabah ilk idrar örnekleri alındı.

Serum Ca, P, Mg, ALP düzeyleri EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter (USA) marka Synchrony LX 20 model oto analizörde spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Referans değerleri; Ca: 8.9- 10.3 mg/dl, P: 2.5-4.8 mg/dl, Mg: 0.7-1.1 mmol/L, ALP: 38-126 U/L idi.

Serum PTH düzeyleri EÜTF Nükleer Tıp A.D'nda, Immulite 2000 cihazı ve Chemiluminescent Immunoassay System yöntemiyle ölçüldü. Referans değerleri: 11-67 pg/ ml idi.

Hemoglobin A1c düzeyleri Agilent 1100 Serisi cihazda ve HPLC yöntemi ile Chromsystems HbA1c kiti kullanılarak ölçüldü. Referans değeri: %3.5- 6.5 idi.

KMD ölçümleri EÜTF Nükleer Tıp A.D'nda, Hologic QDR 4500 Elite cihazı ve 140 ve 100keV'deki X ışınları kullanılarak DEXA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar gr/cm² olarak hesaplandı. Değerlendirme yapılırken vücudun 2.- 4. lumbal vertebraları göz önüne alındı. KMD, Z skoru esas alınarak değerlendirildi.

Kemik yıkım göstergesi olarak kabul edilen piridinolin ve deoksipiridinolin için sabah ilk idrar örnekleri toplandı. İdrar örnekleri -20°C'de saklandı ve tüm testler aynı anda çalışıldı. Piridinolin ve deoksipiridinolin ölçümleri EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Metabolizma Laboratuvarı'nda Agilent 1100 Serisi cihazda HPLC yöntemi ile

Chromsystems crosslink kitleri kullanılarak yapıldı. Sonuçlar eş zamanlı çalışılan idrar kreatinine oranlanarak ifade edildi. Referans değerleri; Piridinolin: 20- 61 pmol/μmol kreatinin, Deoksipiridinolin: 4-19 pmol/μmol kreatinin idi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 15.0 paket istatistik programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna *Shapiro Wilk Testi* ile bakıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında normal dağılım gösteren değişkenlere *Bağımsız İki Örnek t Testi*, normal dağılım göstermeyen değişkenlere *Mann Whitney U Testi* uygulandı. Bağımlı iki örneğin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlere *Bağımlı İki Örnek t Testi*, normal dağılım göstermeyen değişkenlere *Wilcoxon t Testi* uygulandı. İki nicel değişkenin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için *Pearson Korelasyon Analizi*, normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Spearman Korelasyon Analizi* kullanıldı. Diyabetli hastalarda Z skoru, piridinolin ve deoksipiridinolinin bağımsız belirleyicilerini tespit etmek için *Çoklu Lineer Regresyon Analizi* kullanıldı. Bu analizde ‘covariate’ olarak korelasyon analizinde tespit edilen parametreler kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun özellikleri ve laboratuvar sonuçları şöyleydi:

1. Yaş, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi: Tip 1 diyabetli hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

2. Cins: Tip 1 diyabetli hasta grubundaki toplam 50 hastanın 26'sı erkek (%52.0), 24'ü (%48.0) kızdı. Kontrol grubundaki toplam 130 hastanın 67'si erkek (%51.5), 63'ü (%48.5) kızdı. Gruplardaki cinsiyet dağılımları benzerdi ($p>0.05$).

3. Cilt kıvrım kalınlığı (CKK): Tip 1 diyabetli hasta grubunun cilt kıvrım kalınlık ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

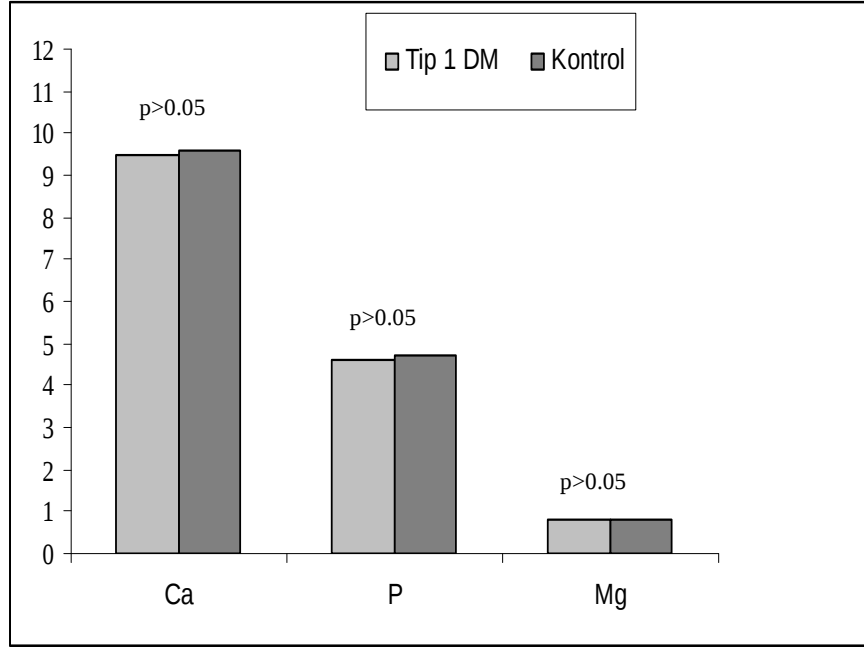
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Tip 1 DM grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)	P
Yaş (yıl)	11.6 $\pm$ 2.2 (7-15)	11.1 $\pm$ 2.1 (8-15)	>0.05
Boy (cm)	142.8 $\pm$ 11.4 (118-164)	145 $\pm$ 14.3 (120-174)	>0.05
Ağırlık (kg)	37.2 $\pm$ 9.0 (21-83)	40.2 $\pm$ 14.7 (20-90)	>0.05
Cilt kıvrım kalınlığı (mm)	5.8 $\pm$ 2.6 (2-14)	10.2 $\pm$ 5.2 (2-30)	<0.05
Bel çevresi (cm)	64.7 $\pm$ 6.3 (35-84)	65.5 $\pm$ 10.4 (41-92)	>0.05

4. Diyabet süresi: Diyabetes mellituslu hastaların ortalama diyabet süreleri 6.0 $\pm$ 2.7 (3-13) yıl idi.

5. HbA1c düzeyleri: Diyabetes mellituslu hastaların ortalama HbA1c düzeyleri 8.1 $\pm$ 1.7 (4.3-11.5) idi.

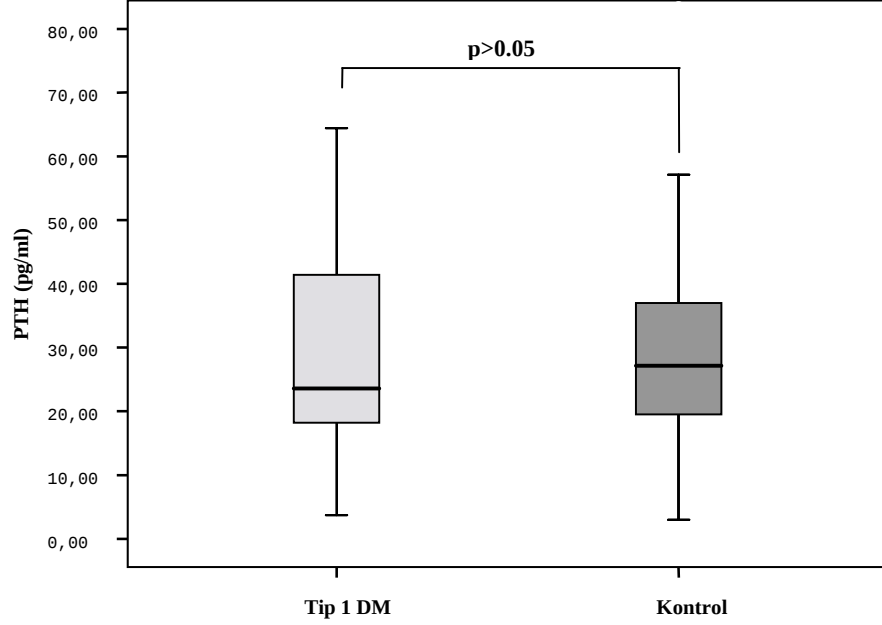
6. Serum Ca, P ve Mg düzeyleri: Diyabetes mellituslu hastaların ortalama serum Ca düzeyleri 9.5 $\pm$ 0.4 mg/dl iken, kontrol grubundakilerin ise ortalama serum Ca düzeyleri 9.6 $\pm$ 0.4 mg/dl idi. Diyabetes mellituslu hastaların ortalama serum P düzeyleri 4.6 $\pm$ 0.6 mg/dl iken, kontrol grubundakilerin ise ortalama serum P düzeyleri 4.7 $\pm$ 0.5 mg/dl idi. Diyabetes mellituslu hastaların ortalama serum Mg düzeyleri 0.8 $\pm$ 0.06 mmol/l iken, kontrol grubunun ortalama serum Mg düzeyleri 0.8 $\pm$ 0.07 mmol/l idi. Gruplar arasında ortalama serum Ca, P ve Mg düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (**p>0.05**) (Şekil 4).



Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Ca, P (mg/dl), Mg (mmol/l) Düzeyleri

7. Serum ALP düzeyleri: Diyabetes mellituslu hastaların ortalama serum ALP düzeyi 257.7 ± 86.5 U/L iken, kontrol grubunun ortalama serum ALP düzeyi 188.2 ± 61.8 U/L idi. Serum ALP düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

8. Serum PTH düzeyleri: Diyabetli hastaların ortalama serum PTH düzeyi 32.7 ± 35.9 pg/ml iken kontrol grubunun ortalama serum PTH düzeyi 33.5 ± 28.2 pg/ml olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, Şekil 5).



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun serum PTH düzeyleri

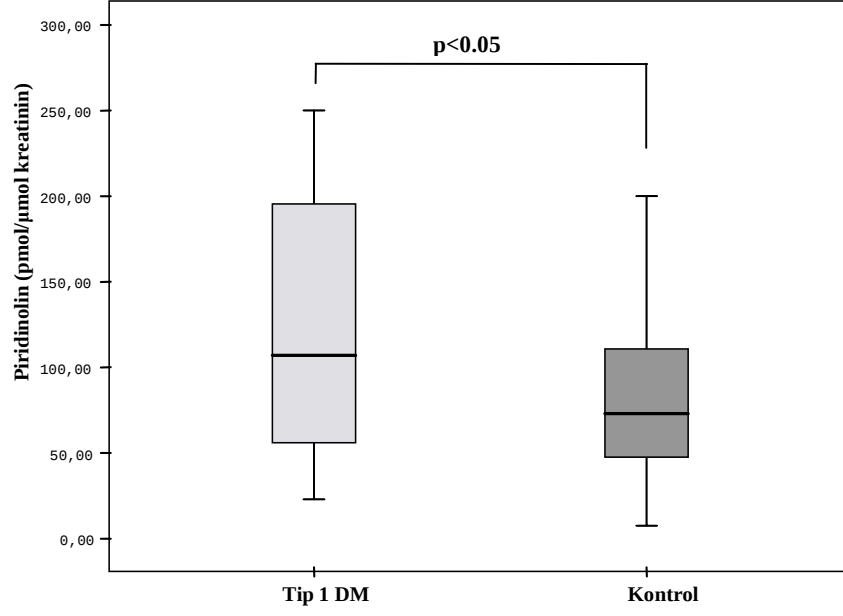
9. Kemik mineral dansitesi (KMD): Diyabetes mellituslu hastaların KMD 0.66 ± 0.1 gr/cm² iken, kontrol grubunun KMD ise 0.66 ± 0.1 gr/cm² idi. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**p>0.05**) (Tablo 11).

10. T ve Z skorları: Diyabetes mellituslu hastalarda KMD ölçümü ile elde edilen T skoru -3.6 ± 1.5 [(-6.5)- (1.34)] iken, kontrol grubunda T skoru -3.6 ± 1.1 [(-6.0)- (-0.1)] olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**p>0.05**). Hasta grubundakilerde belirlenen Z skoru -1.4 ± 1.1 [(-4.0)- (2.5)] iken, kontrol grubundakilerde ise -1.2 ± 1.0 [(-3.82)- (1.59)] olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**p>0.05**) (Tablo 11).

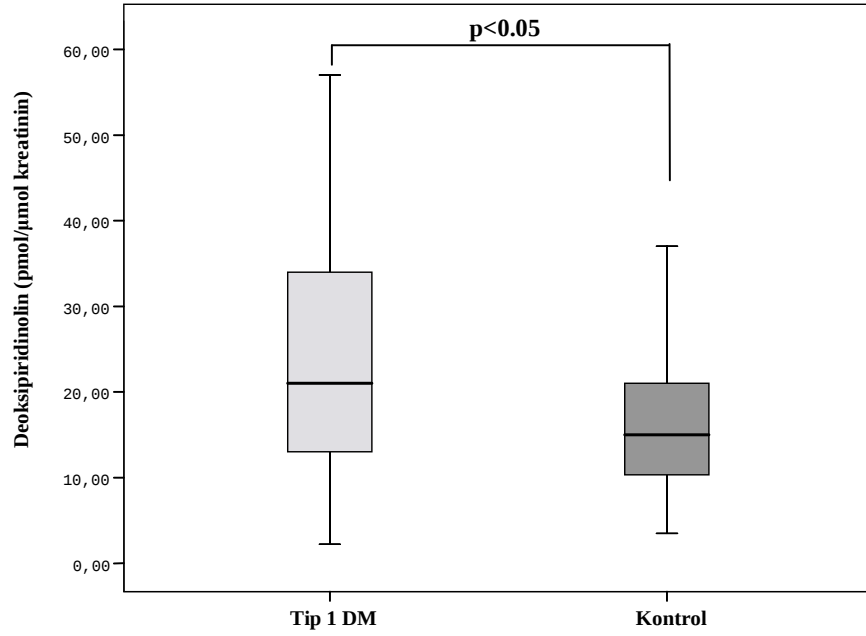
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama KMD, T ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

	Tip 1 DM grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)	p
KMD (gr/cm ²)	0.66 $\pm$ 0.1 (0.3-1.2)	0.66 $\pm$ 0.1 (0.4-1.1)	> 0.05
T skoru	-3.6 $\pm$ 1.5 (-6.5- 1.34)	-3.6 $\pm$ 1.1 (-6.0- -0.1)	> 0.05
Z skoru	-1.4 $\pm$ 1.1 (-4.0- 2.5)	-1.2 $\pm$ 1.0 (-3.82- 1.59)	> 0.05

11. İdrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri: Diyabetli hastaların idrar piridinolin düzeyleri 127.4 $\pm$ 95.5(23-574) pmol/ μ mol kreatinin iken, kontrol grubunun idrar piridinolin düzeyleri 88.7 $\pm$ 63.7 (7.5-394) pmol/ μ mol kreatinin idi. Diyabetli hastaların idrar deokspiridinolin düzeyleri 23.6 $\pm$ 12.7 (2.2-57) pmol/ μ mol kreatinin iken, kontrol grubunun idrar deokspiridinolin düzeyleri ise 17.2 $\pm$ 9.6(3.5-54.0) pmol/ μ mol kreatinin idi. Hem idrar piridinolin hem de idrar deokspiridinolin düzeyleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (**p<0.05**) (Şekil 6, 7).



Şekil 6. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Piridinolin Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Deoksipiridinolin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Diyabetli hasta grubunda Z skoru, idrar piridinolin ve idrar deoksipiridinolin düzeylerinin diğer değişkenlerle olan ilişkisine bakıldığında;

* Z skorunun serum Ca düzeyi, boy, vücut ağırlığı ve CKK ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi (**p<0.05**) (Tablo 12). Z skorunun bağımlı değişken, serum Ca düzeyi, boy ve vücut ağırlığının bağımsız değişkenler olarak alındığı çoklu lineer regresyon analizi sonucunda vücut ağırlığının Z skorunu etkileyen en önemli bağımsız değişken olduğu tespit edildi ($r=0.38$, $p=0.006$).

* İdrar piridinolin düzeyinin, idrar deoksipiridinolin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif, boy ve vücut ağırlığı ile ise negatif korelasyon gösterdiği belirlendi (**p<0.05**) (Tablo 13). Piridinolinin bağımlı değişken, deoksipiridinolin, boy ve vücut ağırlığının bağımsız değişken olarak alındığı çoklu lineer regresyon analizi sonucunda deoksipiridinolinin idrar piridinolin düzeyini etkileyen en önemli bağımsız değişken olduğu tespit edildi ($r=0.32$, $p=0.01$).

* İdrar deoksipiridinolin düzeyinin, idrar piridinolin düzeyinin dışında serum ALP düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (**p<0.05**) (Tablo 14). Deoksipiridinolinin bağımlı değişken, piridinolin ve ALP'ın bağımsız değişken olarak alındığı çoklu lineer regresyon analizi sonucunda piridinolinin deoksipiridinolin düzeyini etkileyen en önemli bağımsız değişken olduğu tespit edildi ($r=0.29$, $p=0.03$).

Tablo 12. Diyabetli Hastalarda Z Skoru ile Ca, Boy, Vücut Ağırlığı ve CKK Arasındaki İlişki

	r	p
Ca	0.29	0.03
Boy	0.33	0.04
Vücut ağırlığı	0.38	0.006
CKK	0.34	0.01

Tablo 13. Diyabetli Hastalarda İdrar Piridinolin Düzeyi ile Deokspiridinolin, Boy ve Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki

	r	P
Deokspiridinolin	0.33	0.01
Boy	-0.30	0.03
Vücut ağırlığı	-0.28	0.04

Tablo 14. Diyabetli Hastalarda İdrar Deokspiridinolin Düzeyi ile Piridinolin ve ALP Arasındaki İlişki

	r	p
Piridinolin	0.33	0.01
ALP	0.29	0.04

12. İdrar piridinolin/ deokspiridinolin oranları: Diyabetli hastaların idrar piridinolin/ deokspiridinolin oranları ortalama 6.5 ± 5.8 (1.2-36.5) iken, kontrol grubunun idrar piridinolin/ deokspiridinolin oranları ortalama 6.9 ± 7.3 (0.2-47.7) idi. İdrar piridinolin/ deokspiridinolin oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

13. Cinsiyete göre idrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri: Diyabetli hastalarda ve kontrol grubunda cinsiyete göre bakılan idrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun İdrar Piridinolin ve Deoksipiridinolin Atılımlarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

	Tip 1 DM grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)			Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SD (min-max)		
	Erkek	Kız	p	Erkek	Kız	p
Piridinolin	112.6 $\pm$ 69.5 (34-234.9)	143.5 $\pm$ 116.8 (23-574)	>0.05	86.7 $\pm$ 52.4 (16-264)	90.7 $\pm$ 73.9 (7.5-394)	>0.05
Deoksipiridinolin	21.9 $\pm$ 12.1 (2.2-57)	25.4 $\pm$ 13.4 (8.2-57)	>0.05	17.8 $\pm$ 10.1 (5.2-48)	17.8 $\pm$ 10.1 (3.5-54)	>0.05

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitusun kemikler üzerindeki olumsuz etkileri yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur. Genel olarak diyabetli hastalarda kemik kaybının patogenezinin bazı etyolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kan şekerinin iyi regüle edilememesi, PTH sekresyonunda hiperkalsiüriye sekonder artış ve bununla bağlantılı olarak D vitamini, Ca ve P metabolizmalarında bozukluklar, tüm bunları etkileyen ve diyabetle doğrudan ilişkili olarak ortaya çıkan nöropatik ve vasküler bozukluklar bu faktörlerden bazılarıdır (102). Ayrıca kemiklerdeki mikroanjiyopatiler ve diyabete bağlı ortaya çıkan AGEs de bu faktörler arasında sayılabilir (103, 104).

Serum Ca, P ve Mg düzeyleri kemik döngüsünün değerlendirilmesinde önemli parametreler arasında yer alır. Bu çalışmada bakılan elementlerin düzeylerinde gerek diyabetli hastalarda gerekse de kontrol grubunda anlamlı bir fark tespit edilmedi. Yapılan bazı çalışmalarda da bizim bulgularımızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Vesper ve arkadaşları idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini yaş, cinsiyet, coğrafi farklılıklar ve ırk gibi birçok faktörün etkilediğini belirtmişler ancak serum Ca, P ve Mg düzeylerinin etkilerinden bahsetmemişlerdir (105). Aly ve arkadaşları da prematüre infantlarda term bebeklere göre idrar piridinolin düzeylerini daha yüksek bulmuşlar ancak serum Ca ve P düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir (106). Literatür araştırmamızda serum Mg düzeyi ile piridinolin ve deoksipiridinolin arasında ilişki olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya da

rastlamadık. İdrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmasına rağmen bu parametrelerde farklılık çıkmaması kemik döngüsündeki değişikliklerden bu elementlerin serum düzeylerinin önemli ölçüde etkilenmediğini düşündürmektedir. Bir başka düşünce olarak bu elementlerin serum düzeyleri etkilense bile kemik döngüsünün izleminde Ca, P ve Mg ölçümlerinin kullanılmasının döngünün hızını ve ortaya çıkan anormallikleri değerlendirmede yeterli olamayacağı öne sürülebilir.

Bilindiği gibi kemik mineralizasyonunda defektlerin olduğu ve şiddetli vitamin D eksikliği ile seyreden hastalıklarda serumda PTH genellikle yüksek düzeyde tespit edilir (107). Ancak vakalarımızın kemik metabolizmalarında bilinen bir bozuklukları yoktu. Bu açıdan PTH düzeylerinin normal olması beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıktı. Kemik döngüsünün araştırıldığı bir çalışmada Leon ve arkadaşları 87 diyabetli çocukta kemik yapım ve yıkımı ile Ca, P, Mg ve PTH ile ilişkisini incelemişler ve herhangi bir korelasyon tespit edememişlerdir (108). Bu sonuç ta çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer özellik taşımaktadır ve kemik döngüsündeki değişiklikleri takip ederken PTH düzeyinin takibinin yararlı bir parametre olmayacağı düşüncesini desteklemektedir.

Diyabetin metabolik kontrolünün kemiğin yapım ve yıkım dengesi üzerine ne tür etkileri olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı araştırmacılar kemik yıkımını kan şekeri düzeyinin doğrudan etkilediğini ifade ederken bazıları ise arada ilişki olmadığını belirtmektedirler. Diyabete bağlı osteopeninin ortaya çıkışında en önemli nedenin kötü diyabetik kontrol olduğunu belirten bir çalışmada insülinle tedavi edilen 215 diyabetli hasta incelenmiştir. Bu hastalarda yapılan KMD ölçümlerine göre rezidüel insülin sekresyonunun ve diyabetin metabolik kontrolünün kemik mineral içeriğini belirleyen en önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (54). Heap ve arkadaşları da bilgisayarlı tomografi ile adölesanların KMD'lerini incelemişler ve diyabetlilerde kemik kitlesi üzerinde metabolik kontrolün önemli rolü olduğunu ifade etmişlerdir (5). Bjorgaas ve arkadaşları ise 18 diyabetli hasta ve 171 sağlıklı gönüllü çocukta idrar deoksipiridinolin düzeyleri ile KMD arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında ne kısa süreli glisemik kontrol ile ne de HbA1c düzeyleri ile kemik yıkımı arasında herhangi bir ilişki

saptayamamışlardır (100). Yapılan bir başka çalışmada da çocuklarda ve adölesanlarda HbA1c ile KMD arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (109).

Çalışmamızda hastaların kemik mineral dansitelerini Z skorlarına göre değerlendirdik. Çocuklar doruk kemik kitlesine ulaşmadıklarından hastaların T skorlarını değerlendirmede göz önünde bulundurmдық. Sonuçlarımıza göre Z skoru ve HbA1c düzeyi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Ancak hasta grubumuzun HbA1c düzeyleri çok yüksek değildi. Yaş ilerledikçe ve HbA1c düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi durumunda hipergliseminin kemik mineralizasyonunda bozukluklara yol açabileceği düşünülebilir. Ayrıca bilindiği gibi HbA1c sadece son üç aylık metabolik kontrolü yansıtmaktadır. Bu nedenle kemik mineralizasyonundaki anlamlı değişikliklerin ortaya çıkması için çok daha uzun sürenin gerekeceği açıktır. Diyabette görülen osteopeni bu hastalığın doğrudan komplikasyonlarından biri olarak oluşabileceği gibi yapılan bir çalışmada gösterildiği şekilde arada herhangi bir ilişki de olmayabilir. Torres ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tip 1 DM’lu hastaların KMD’leri değerlendirilmiş ve kemiğin biyokimyasal belirteçleri ile arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışma sonucuna göre diyabete bağlı osteopeni gelişiminde mikrovasküler komplikasyonların önemli bir faktör olduğu iddia edilmiştir (90). Pascual ve arkadaşlarının yaptığı tip 1 DM’lu 55 çocuğu kapsayan bir çalışmada da kemik kitlesi bakımından diyabetli hastaların sağlıklı kontrollerden herhangi bir farklarının olmadığı ortaya konmuştur. Cinsiyete göre de herhangi bir fark izlenmeyen hasta grubunda araştırmacılar diyabetlilerin Tanner evrelemesine göre de büyüme ve gelişmelerinin normal olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda kemik kitlesinin adölesan dönemden itibaren 20-30’lu yaşlarda doruk noktasına ulaştığını ve bu nedenle özellikle komplikasyon gelişmemiş diyabetli çocuklarda kemik mineralizasyonunda ciddi bir olumsuz etkilenmenin olmayacağını düşündüklerini belirtmişlerdir (64). Bu çalışmaların aksine diyabetin kendisinin doruk kemik kitlesine ulaşmayı engelleyerek kemik mineralizasyonunda azalmaya neden olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda gerek KMD gerekse de Z skoru açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızın sonuçlarına göre diyabetin KMD üzerinde henüz herhangi bir etkisinin

olmadığı söylenebilir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle diyabete bağlı kemik mineralizasyonundaki bozulma istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmasını engelliyor olabilir. Çalışmamıza katılan hastaların diyabet süresinin ortalama altı yıl gibi kısa bir süre olması belki de bu hastalığın kemikler üzerindeki olumsuz etkilerinin oluşmasına yetecek kadar bir süre geçmediğini de gösteriyor olabilir. Ayrıca bu çalışmada hem diyabetli hastaların hem de sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ortalama Z skorlarına göre değerlendirildiğinde osteopenik oldukları belirlendi. Ülkemizde çocukluk çağında geniş katılımlı KMD ölçümü yapılmış herhangi bir çalışma olmaması bu sonucu değerlendirmede bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Sağlıklı olarak değerlendirdiğimiz bireylerin KMD'nin düşük olması dikkate değer bir bulgu olabilir. Ancak ölçüm yöntemleri ve cihazları yabancı kaynaklı olması, normal değerlerin yabancı bireylere göre belirlenmiş olması Türk toplumu için farklı normal değerlerin belirlenmesi gerekliliğini de düşündürebilir. Bu düşüncüyü destekleyen Gökşen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iki ile 18 yaş arasındaki 345 çocuk değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına dayanarak düşük kemik mineralizasyonu riski ile toplumumuzun karşı karşıya olduğu ve Türk çocuklarının bu açıdan takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir (110). Öte yandan sağlıklı kontrol grubunda osteopeninin çalışmamızda da gösterilmiş olması toplumumuzun gelişmiş toplumlara göre beslenmesinde yetersizlik ve güneşten yararlanma oranlarında düşüklük olduğunu, ayrıca bireylerin yetersiz fiziksel aktivitede bulunduğunu dolaylı yoldan ifade etmektedir.

Diyabetli hastalarda DEXA ile tespit edilen Z skorunun serum Ca düzeyi, boy, vücut ağırlığı ve cilt kıvrım kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği bu çalışmada belirlendi. Çocuklarda kemik mineralizasyonunun büyümenin diğer parametreleri ile yakın ilişki içinde olması beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıktı. Benzer bulgular Ponder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ortaya konmuştur. Çalışmacılar tip 1 diyabetli çocuklarda boy ve kilo ile KMD arasında kuvvetli bir ilişki tespit etmişler ve lomber vertebralardaki azalmış mineralizasyonun düşük vücut ağırlığı ile yakın ilişki içinde olabileceğini özellikle belirtmişlerdir (111).

Piridinolin ve deoksipiridinolinin idrar düzeylerinin ölçümü ile kemik yıkımı ve metabolizması hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda bu moleküllerin 24 saatlik biriktirilen idrarda ya da spot idrarda ölçülebileceği belirtilmektedir. Sağlıklı ilkokul çocuklarında piridinolin ve deoksipiridinolinin 24 saatlik idrardaki atımları erişkinlere göre daha yüksek tespit edilmiştir (112, 113). Husain ve arkadaşları yaşları 4-10 yaş arasında değişen 250 kız ve 265 erkek çocukta yaptıkları bir çalışmada sabah ilk idrarda serbest piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini ölçmüşler ve bu çocuklarda erişkinlere göre düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir. Çalışmacılar bulgularının 24 saatlik idrarda yapılan ölçümlerle paralellik gösterdiğini belirterek spot idrarda yapılan testlerin güvenilir olduğunu ifade etmişlerdir (114). Yapılan diğer çalışmalarda da insanlarda kemik yıkım belirteçlerinin idrarla atılım hızının sirkadiyen bir ritm izlediği, gece boyunca arttığı ve öğleden sonra ise azaldığı gösterilmiştir (115- 117). Dolayısıyla gün içerisindeki değişimden kaçınmak amacıyla 24 saatlik ölçümler tercih edilebilir. Ancak 24 saat boyunca çocuklarda idrar biriktirmek hastanede yatmayan hastalarda oldukça zordur. Spot idrar örneklerini elde etmek hem çok kolay hem de özellikle küçük çocuklarda uygulanabilir bir yöntemdir. Ayrıca idrardaki bu maddelerin atılımının günlük varyasyonlar gösterebileceğinden dolayı atılım hızını tam olarak belirlemenin çok da mümkün olmaması nedeniyle çalışmamızda bu belirteçler hastaların sabah idrarlarında çalışıldı ve idrar kreatinine oranlandı.

Piridinolin ve deoksipiridinolinin idrar düzeylerinin cinsiyete göre farklılıklar gösterebileceği yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Mora ve arkadaşları pubertal evrelere göre hastaların idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında beş pubertal evreye ayırdıkları hastalardan ikinci evreye giren gruptaki kızlarda erkeklere göre piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ancak kızlarla erkekler arasındaki bu fark takip eden evrelerde izlenmemiştir. Üstelik evre beş olarak ifade edilen pubertal periyodun sonunda da fark olmadığı ortaya konmuştur (118). Zanze ve arkadaşları da idrarda deoksipiridinolin düzeyi ve diğer kollajen belirteçlerini inceledikleri

alışmalarında 24 aya kadar olan çocuklarda cinsler arasında fark olmadığını, 24 aylıktan sonraki çocuklarda ise kıızlarda erkeklere göre düzeylerin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar cinsiyetler arasındaki farkın iskelet ve iskelet dışı hücrelerin kollajen doku belirteçlerinin üretimindeki farkları yansıtabileceğini ifade etmişlerdir (119). Marowska ve arkadaşları da sekiz yaşındaki sağlıklı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada kıızlardaki idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini erkeklere göre yüksek bulmuşlardır (120). Yapılan başka bir çalışmada ise 12 yaş ve üzeri diyabetlilerde idrar deoksipiridinolin düzeyleri açısından kıızlarla erkekler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (100). Çalışmamızda gerek diyabetli grup içinde gerekse de kontrol grubu içinde piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri açısından cinsiyete göre farklılık tespit etmedik. Ayrıca cinsiyet ile bu moleküllerin idrar düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon da belirlemedik. Bilindiği gibi pubertenin başlangıcı ve seyri cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Bu çalışmada pubertal gelişim evrelerinin değerlendirilmemiş olmasına rağmen yaş gruplarının benzer olması nedeniyle her iki grup içerisindeki katılımcıların pubertal gelişimlerinin benzer olduğu bu sonuca göre düşünülebilir. Ayrıca çalışmaya alınacak hasta sayısının artırılması ve pubertal gelişime göre hastaların seçimi ile yapılacak bir çalışmada cinsiyet farkının değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Piridinolin ve deoksipiridinolinin idrarla atılımı büyüme ile orantılı olarak artmaktadır. Özellikle bebeklik ve adölesan dönemleri gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde bu kemik döngüsü belirteçlerinin idrarda yüksek miktarlarda olduğu bilinmektedir (118). Fujimoto ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3-14 yaşları arasında değerşen 192 sağlıklı çocukta idrarda piridinolin ve deoksipiridinolin atılımını değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar üç ile beş yaşları arasındaki sağlıklı çocukların idrarlarındaki piridinolin atılımının erişkinlere göre yaklaşık on kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada üç ile sekiz yaş arasındaki çocukların da idrar piridinolin düzeylerinin üç ile beş yaş grubundan farklı olmadığını belirterek özellikle genç çocuklardaki kemik döngüsünün erişkinlerden daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Büyüme ile piridinolin ve deoksipiridinolin arasındaki ilişkiyi göstermek

için çalışmacılar ayrıca büyüme hormonu eksikliği olan 17 çocukta da bu moleküllerin idrarla atılımını değerlendirmişlerdir. Sağlıklı çocuklara göre atılımın daha düşük olduğu ve bu hastalarda büyüme hormonu tedavisinden sonra idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerinde 1,3 katlık anlamlı bir artışın gözlemlendiği de belirtilmiştir (115). Ito ve arkadaşları da altı ile 14 yaşları arasında değişen 358 sağlıklı çocukta sabah ilk idrardaki piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu moleküllerin büyüme hızı eğrilerine göre idrar düzeylerinin değiştiğini ve tepe noktasına 11-12 yaşlarında çıktığını göstermişlerdir. Çalışmacılar idrardaki bu moleküllerin 11-12 yaşlarından sonra azalmaya başladığını da ifade etmişlerdir (8). Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle bu çalışmadaki diyabetli grupta kontrol grubuna göre idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerindeki yüksekliğin yaş ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak diyabetli hastalarda kemik döngüsünün arttığı ve bu durumun diyabetin kemikler üzerindeki bilinen veya henüz bilinmeyen etkilerine bağlı olduğu söylenebilir. Bunu destekleyebilecek bulgulardan biri de diyabetli grupta ALP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Bilindiği gibi ALP kemik yapım göstergelerinden biridir. Çalışmamızda artmış kemik yıkımını kompanse edebilmek için ALP yükselmiş olabilir. Ayrıca biz bu çalışmada ALP ile idrarla deoksipiridinolin atılımı arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik. Ancak aynı korelasyon ALP ile idrarla piridinolin atılımı arasında yoktu. Bu farklılığın nedeni piridinolin ve deoksipiridinolinin tamamen aynı yerlerden köken almamasından kaynaklanıyor olabilir. Piridinolin özellikle kemik ve kıkırdak dokudan kaynaklanmakta iken deoksipiridinolin baskın olarak kemikten köken almaktadır (115). Bu nedenle ALP düzeylerindeki yükseklik diyabetlilerde kemikteki metabolik değişikliklerin kıkırdak dokudakine göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Tüm bunların yanında idrardaki piridinolin/ deoksipiridinolin oranı kıkırdaktaki yıkımı da yansıtabilir. Yapılan bir çalışmada idrar piridinolin/ deoksipiridinolin oranı çocuklarda erişkinlere göre hafifçe yüksek bulunmuştur (97). Fujimoto ve arkadaşları sağlıklı çocuklarda idrar

piridinolin/ deoksipiridinolin oranının yaşa bağılı olarak değişiklik göstermediğini ifade etmişlerdir. Ancak çalışmacılar bu oranın büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda hafifçe azalmış olduğunu göstermişlerdir (115). Buckingham ve Reiser de 7-29 yaş arası diyabetli hastalarda cilt kollajeninde piridinolin düzeylerini yüksek bulmuşlar ancak aynı yüksekliğin deoksipiridinolin için söz konusu olmadığını ifade etmişlerdir (121). Çalışmamızda idrar piridinolin/ deoksipiridinolin oranı hasta ve sağlıklı gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Büyüme hormonu düzeylerini ölçmediğimiz için bu sonucu bu açıdan değerlendirmemiz mümkün değildi. Ancak gruplar arasında fark olmaması diyabetli hastalarda kırıldak dokudaki yıkım artışı ihtimalini de azaltmaktadır.

Diyabetin kemik döngüsünü doğrudan etkilediğini gösteren çalışmalarda da sonuçlarımızla uyumlu veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalardan birinde diyabetli adölesanlarda deoksipiridinolin düzeyinin yükseldiği ortaya konmuştur. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarına dayanarak diyabete bağlı olarak kemik yıkım hızının arttığını ifade etmişlerdir (100). Bu sonucun da diyabetin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca diyabetli adölesanların doruk kemik kitlesinde azalma riski ile karşı karşıya oldukları da söylenebilir. Diyabetli ratlarda yapılan çalışmalar da bu ihtimali destekler niteliktedir (122, 123).

Diyabetli hasta grubunda piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri ile uzun süreli kan şekeri kontrolünü değerlendirmek için kullanılan HbA1c arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu sonuca göre kan şekeri düzeyinin kemik yapım ve yıkım dengesi üzerine etkisi olmadığı söylenebilir. Ancak diyabete bağlı ortaya çıkan AGEs kollajen stabilitesini artırarak diyabette azalmış kemik yıkımına da yol açıyor olabilir. Piridinolin ve deoksipiridinolinin glikozil transferaz enzimleri tarafından glikozillendiği bilinmektedir (124). Bu moleküllerin glikozillenmesi ile idrarda yüksek bulunmalarına rağmen kemikler üzerindeki etkileri engelleniyor da olabilir.

Kemik yapım ve yıkım döngüsü erişkinlerde göreceli olarak düşüktür (97). Çocuklarda ise iskelet gelişimi sırasında kemik yapımı ve yıkımını içeren kemik döngüsünde gözlenen artış ile ilişkili olarak bu belirteçlerin yüksek düzeyde olduğu

bilinmektedir (120, 125- 128). Çalışmamızda diyabet grubunda ve kontrol grubunda piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri ile KMD ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Piridinolin ve deoksipiridinolin yüksekliği çocukluk yaş grubunda beklenen bir bulgudur. Ancak bu yüksekliğin diyabetlilerde daha belirgin olması kemik döngüsünün diyabette daha hızlı olduğunu gösterir. Bu hızlanmanın hem yapım hem de yıkım ile ilgili olması bu hastalarda kemik mineralizasyonunda olumsuz bir etkilenme olmayacağını düşündürmektedir. Ancak ilerleyen yaşlarda bunun kemikler üzerine ne tür bir olumsuz etki oluşturabileceğini belirlemek zordur. Bu durum ileride doruk kemik kitlesine ulaşmayı engelleyen bir etken olarak karşımıza çıkabilir. Bu hastaların diyabetin başlangıcından itibaren periyodik olarak takiplerinin yapılması, diyabet regülasyonu ile kemik mineralizasyonunun birlikte değerlendirilmesi, mineralizasyonda bir azalma gözleendiğinde erken müdahale edebilme fırsatı tanıyacaktır.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak tip 1 diyabetin KMD'ni etkilemese bile kemik döngüsünde anlamlı bir artışa neden olduğu söylenebilir. Beslenme, fiziksel aktivite ve endokrin faktörler ileri yaşlarda osteopeninin ortaya çıkmasında önemli faktörler olarak bilinmesine rağmen, diyabetlilerde metabolik kontrolün kemik yapısı üzerindeki en önemli faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılacak çalışmalarda daha geniş hasta grupları değerlendirilerek tüm bu faktörlerin incelenmesi ile karanlıkta kalan noktaların aydınlanması mümkün olabilecektir.

SONUÇLAR

1. Tip 1 diyabetli hastalarda cilt kıvrım kalınlıkları kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
2. Serum Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri bakımından diyabet ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi.
3. Serum ALP düzeyleri diyabetlilerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
4. Diyabet ve kontrol grupları arasında KMD ve Z skoru açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi.
5. Diyabetli hastalarda Z skoru ile serum Ca düzeyi, boy, vücut ağırlığı ve cilt kıvrım kalınlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Tüm bu belirteçlerden cilt kıvrım kalınlığı, Z skorunun en önemli bağımsız belirteci olarak belirlendi.
6. İdrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri diyabetli grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
7. İdrar piridinolin/ deokspiridinolin oranları açısından gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmedi.
8. Cinsiyete göre idrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri açısından da her iki grupta fark olmadığı tespit edildi.
9. Diyabetli hasta grubu göz önüne alındığında idrar piridinolin düzeyi ile idrar deokspiridinolin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, boy ve vücut ağırlığı ile negatif korelasyon tespit edildi. İdrar deokspiridinolin düzeyinin idrar piridinolininin en önemli bağımsız belirteci olduğu belirlendi.
10. Diyabetli hastalarda idrar deokspiridinolin düzeyi ile idrar piridinolin düzeyi ve serum ALP düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca idrar piridinolininin idrar deokspiridinolin düzeyinin en önemli bağımsız belirteci olduğu tespit edildi.

11. Diyabetli grupta diyabetle ilişkili parametrelerin gerek Z skoru ile gerekse piridinolin ve deoksipiridinolin ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Sperling MA. Diabetes mellitus in children. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB(eds), Nelson Textbook Of Pediatrics. 17th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2004, pp: 1947-72.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet, 2001; 358: 221-9.
3. Silink M. Childhood diabetes. A global perspective. Horm Res, 2002; 57:1-5.
4. Valerio G, Puente A, Puente AE, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Horm Res, 2002; 58: 266–72.
5. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr, 2004; 144: 56–62.
6. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfützner A, Beyer J. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. Horm Metab Res, 1997; 29: 584–91.
7. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ. Consensus of International Panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. Calcif Tissue, 1996; 58: 207–14.
8. Ito J, Tanaka T, Horikawa R, Satoh M, Kitanaka S, Tanae A. Urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline in children. Clin Pediatr Endocrinol, 1998; 7: 47-52.
9. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. Can Med Assoc J, 1998; 159: 1-29.
10. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. Pediatr Diabetes, 2006; 7: 343-51.

11. Dejkhamron P, Menon RK, Sperling MA. Childhood diabetes mellitus: Recent advances & future prospects. *Indian J Med Res*, 2007; 125: 231-50.
12. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F(ed). *Pediatric Endocrinology*. 3th Edition, New York and Basel: Marcel Decker Inc, 1996, pp: 583-8.
13. Hatun Ş. Epidemiyoloji. Teziç T (ed). *Çocukluk ve Adolesan Çağı Diyabeti Tip I Diyabet Mellit. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve Adölesan Çağı Diyabet Grubu, Birikim Matbaacılık, Ankara, 1997; S: 84-90.*
14. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolescent. *Cur Ther Endocrinol Metab*, 1994; 5: 380-4.
15. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 2005; 52: 1553-78.
16. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001; 15: 279-91.
17. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). 16th Edition, *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 973-1059.
18. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit*, 2005; 11: 63-9.
19. Roivainen M. Enteroviruses: new findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006; 38: 721-5.
20. Hyoty H. Environmental causes: viral causes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004; 33: 27-44.
21. Menon RK, Sperling MA. Child diabetes. *Med Clin North Am*, 1988; 15: 65-70.
22. Neyzi O, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R. Geç Komplikasyonlar. Teziç T (ed). *Çocukluk ve Adolesan Çağı Diyabeti Tip I Diyabet Mellit. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve Adölesan Çağı Diyabet Grubu, Birikim Matbaacılık, Ankara, 1997; S:62-80.*

23. Karam JH, Lewitt PA, Young CW et al. Insulinopenic diabetes after rodenticide (Vacor) ingestion: a unique model of acquired diabetes in man. *Diabetes*, 1980; 29: 271-5.
24. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE et al. Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65000 rather than 67000 isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes*, 1993; 42: 631-6.
25. Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatr Diabetes*, 2007; 8: 88–102.
26. Neyzi O. İnsüline bağımlı diyabetin epidemiyolojisi. Çocuk ve Adölesanlarda Tip1 Diyabet Kursu Kitabı, Diyabetik Çocuklar Derneği Yayını. No: 1, İstanbul, Mart 1995; S: 20-31.
27. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 1991; 8: 178-82.
28. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 524-9.
29. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S et al. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. *Diabetes Care*, 1997; 20: 721-4.
30. Higgins PJ, Garlick RL, Bunn HF. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells; role of glucose permeability. *Diabetes*, 1982; 31: 743-48.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the developmental progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 1993; 329: 977-86.
32. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*, 1986; 314: 403-40.

33. Schmidt AM, Hori O, Chen JX et al. Advanced glycation end product interacting with their endothelial receptor induced expression of vascular cell, adhesion molecule-1 in cultured human endothelial cells and mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest*, 1995; 96: 1395-403.
34. Sima AA, Bril V, Nathaniel V et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbital. *N Eng J Med*, 1988; 319: 548-55.
35. Anderson S, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Diabetes*, 1988; 4: 163-77.
36. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes*, 2007; 8: 163–70.
37. Krolewski AS, Warram JH, Chritlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*, 1985; 78: 785–94.
38. Anast SC, Carpenter TO, Key L. Metabolic Bone Disorders in Children. In: Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. 2nd Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990; pp: 850–80.
39. Teitelbaum LS. Bone remodeling and the osteoclast. *J Bone Mineral Res*, 1993; 8: 523- 5.
40. Delmas D.P. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Mineral Res*, 1993; 8: 549- 55.
41. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *IMAJ*, 2003; 5: 509-15.
42. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group, WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
43. Shaw NJ. Osteoporosis in pediatrics. *Arch Dis Child*, 2007; 92: 169–75.
44. Fitzpatrick LA: Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*, 2002; 77: 453-68.

45. Jergas M: Conventional radiographs and basic quantitative methods: In: Baert AL, Sartor K (eds). Radiology of Osteoporosis. First Ed, Springer-Verlag, Heidelberg, 2003; pp: 61-86.
46. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. J Clin Invest 1994; 93: 799-808.
47. Peate I. A review of osteoporosis in men: implications for practice. Br J Nurs, 2004; 13: 300-6.
48. Pietschmann P, Gruber R, Peterlik M: Pathophysiology and aging of bone. In: Baert AL, Sartor K (eds). Radiology of Osteoporosis. First Ed, Springer-Verlag, Heidelberg, 2003; pp: 3-24.
49. Rabinovich CE: Osteoporosis: a pediatric perspective. Arth Rheum 2004; 50: 1023-5.
50. Magarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, Schultz C, BEC Nordin BEC, Cockington RA. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. Acta Paediatr, 1999; 88: 139-46.
51. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75: 1060-5.
52. Lyritis GP, Schoenau E, Sarantavos G. Osteopenic syndromes in the adolescent female. Ann NY Acad Sci, 2000; 900:403-5.
53. Biberoglu S: Osteoporoz patogenezi: Kutsa YG (ed). Osteoporoz. 1. baskı. İstanbul, 1998, 1-7.
54. McNair P, Madsbad S, Christiansen C et al. Bone loss in diabetes: effects of metabolic state. Diabetol, 1979; 15: 87-90.
55. Grampp S. Densitometry in clinical practice: Radiology of Osteoporosis. First Ed. Baert AL, Sartor K (eds), Springer Verlag, Heidelberg, 2003; pp:167-74.

56. Root AW, Diamond-JR FB: Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent: In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Second Edition, Elsevier Science, Philadelphia, 2002; pp: 629-69.
57. Specker BL, Johannsen N, Binkley T, Finn K. Total body bone mineral content and tibial cortical bone measures in preschool children. *J Bone Miner Res*, 2001; 16: 2298-305.
58. Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2004; 145: 662–9.
59. Hough FS. Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. Part I. An overview. *S Afr Med J*, 1987; 72: 116-9.
60. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 413–9.
61. Karagüzel G, Akçurin S, Özdem S, Boz A, Bircan I. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006; 19: 805–14.
62. Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1990; 227: 325–7.
63. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care*, 2003; 26: 2365–9.
64. Pascual J, Argente J, Lopez MB et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int*, 1998; 62: 31–5.
65. Balint E, Szabo P, Marshall F, Sprague SM. Glucose induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone*, 2001; 28: 21-8.

66. Brenner RE, Riemenschneider B, Blum W et al. Defective stimulation of proliferation and collagen biosynthesis of human bone cells by serum from diabetic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1992; 127: 509-14.
67. Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab*, 2004; 22: 287-92.
68. Terada M, Inaba M, Yano Y et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone*, 1998; 22: 17-23.
69. Williams JP, Blair HC, McDonald JM et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997; 235: 646-51.
70. Boullion R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int*, 1991; 49: 155-60.
71. Giglio MJ, Lama MA. Effect of experimental diabetes on mandible growth in rats. *Eur J Oral Sci*, 2001; 109: 193-7.
72. Guarneri MP, Weber G, Gallia P, Chiumello G. Effect of insulin treatment on osteocalcin levels in diabetic children and adolescents. *J Endocrinol Invest*, 1993; 16: 505-9.
73. Paula FJ, Lanna CM, Shuhama T, Foss MC. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*, 2001; 34: 1139-45.
74. Fong Y, Edelstein D, Wang EA, Brownlee M: Inhibition of matrix-induced bone differentiation by advanced glycation end-products in rats. *Diabetologia*, 1993; 36: 802-7.
75. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 1997; 12: 439-46.
76. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 2007; 22: 1317–28.
77. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, Vigorita VJ, Devlin VJ, Beyer MM. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res*, 1988; 6: 317– 23.

78. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*, 2002; 58: 66-71.
79. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*, 1997; 336: 633-40.
80. Rico H, Hernandez ER, Cabranes JA, Gomez-Castresana F. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: the possible cause of osteopenia in diabetics. *Calcif Tissue Int*, 1989; 45: 71-3.
81. Maor G, Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology*, 1999; 140: 1841–51.
82. Jiang J, Lichtler AC, Gronowicz GA et al. Transgenic mice with osteoblast targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. *Bone*, 2006; 39: 494–504.
83. Akune T, Ogata N, Hoshi K et al. Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol*, 2002; 159:147–56.
84. Ogata N, Chikazu D, Kubota N et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest*, 2000; 105: 935–43.
85. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res*, 2001; 16: 958–65.
86. Dacquin R, Davey RA, Laplace C et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol*, 2004; 164: 509–14.
87. Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, Aso Y, Takemura Y. Alterations in serum levels of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Prac*, 1997; 38: 53-9.
88. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endoc Metab Dis* 2004; 5: 261-8.

89. Leidig –Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001; 109 (suppl 2): S493-514.
90. Muñoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calsif Tissue Int*, 1996; 58: 316-9.
91. Pasaoglu H, Kumandas S, Kelestimur F. Serum osteocalcin levels in type 1 diabetes mellitus. *Turkish J Ped*, 1995; 37: 323-9.
92. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfützner A, Beyer J. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*, 1997; 29: 584-91.
93. Verhaeghe J, Suiker AM, Nyomba BL et al. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology*, 1989; 124: 573-82.
94. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E et al. Pathogenesis of fetal hypomineralization in diabetic rats: Evidence for delayed bone maturation. *Pediatr Res*, 1999; 45: 209-17.
95. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. *Modern Tıp Seminerleri 19. Güneş Kitabevi Ankara*, 2001; s: 59.
96. Eyre DR, Paz MA, Gallop PM. Crosslink in collagen and elastin. *Ann Rev Biochem*, 1984; 53, 717-48.
97. Beardsworth LJ, Eyre DR, Dickson IR. Changes with age in the excretion of lysyl and hydroxylysylpyridinoline; two new markers of bone collagen turnover. *J Bone Mineral Res*, 1990; 5: 671- 6.
98. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in primary hyperparatiroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 481-6.
99. Harvey RD, Meltardy KC, Reid IV. Measurement of bone collagen degradation in hypertyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium

crosslinks as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 72: 1189-94.

100. Bjørgaas M, Haug E, Johnsen HJ. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents. *Calcif Tissue Int*, 1999; 65: 121-4.
101. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1183 – 97.
102. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus; *Rev Endocr Metab Disord*, 2004; 5: 261-8.
103. Frazer TE, White NH, Hough S et al. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 53: 1154-9.
104. Burkhardt R, Moser W, Bartl R, Mahl G. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? *Lancet*, 1981; 11: 844.
105. Vesper HW, Demers LM, Eastell R et al. Assessment and recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Clin Chem*, 2002; 48: 220-35.
106. Aly H, Moustafa MF, Amer HA, Hassanein S, Keeves C, Patel K. Gestational age, sex and maternal parity correlate with bone turnover in premature infants. *Pediatr Res*, 2005; 57: 708-11.
107. Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, Mortensen PB, Staun M. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. *Gut*, 2003; 52: 653-8
108. Leon M, Larrodera L, Lledo G, Hawkins F. Study of bone loss in diabetes mellitus type 1. *Diabetes Res Clin Pract*, 1989; 6: 237-42.
109. Vargas DM, Rigotti T, Gütz CN, Lobe MC, Fernandes Jde A. Mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio)*, 2003; 79: 253-8.

110. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom*, 2006; 9: 84-90.
111. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, 1992; 120: 541-5.
112. Eastell R, Simmons PS, Colwell A et al. Nyctohemeral changes in bone turnover assessed by serum bone Gla-protein concentration and urinary deoxypyridinoline excretion: effects of growth and ageing. *Clin Sci (Lond)*, 1992; 83: 375-82.
113. Rauch F, Schönau E, Woitge H, Remer T, Seibel M. Urinary excretion of hydroxy-pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth in normal children. *Exp Clin Endocrinol*, 1994; 102: 94-7.
114. Husain SM, Mughal Z, Williams G et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks in healthy 4-10 year olds. *Arch Dis Child*, 1999; 80: 370-3.
115. Fujimoto S, Kubo T, Tanaka H, Miura M, Seino Y. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy children and in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 1922-8.
116. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russel RGG, Riggs BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 487-94.
117. Bollen AM, Martin MD, Leroux BG, Eyre DR. Circadian variation in urinary excretion of bone collagen crosslinks. *J Bone Miner Res*, 1995; 10: 1885-90.
118. Mora S, Prinster C, Proverbio MC et al. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: Age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int*, 1998; 63: 369-74.
119. Zanze M, Souberbielle JC, Kindermans C, Rossignol C, Garabedian M. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type I collagen

turnover: Sex- and age-related changes in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 2971-7.

120. Marowska J, Kobylinska M, Lukaszkiwicz J, Taajko A, Rymkiewicz-Kluczynska B, Lorenc RS. Pyridinium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application. *Bone*, 1996; 19: 669-77.
121. Buckingham B, Reiser KM. Relationship between the content of lysyl oxidase-dependent cross-links in skin collagen, non enzymatic glycosylation, and long term complications in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1990; 86: 1046-54.
122. Verhaeghe J, Visser WJ, Einhorn TA, Bouillon R. Osteoporosis and diabetes: lessons from the diabetic rat. *Horm Res*, 1990; 34: 245-8.
123. Verhaeghe J, van Herch E, Visser WJ et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. *Diabetes*, 1990; 39: 477-82.
124. Last JA, Armstrong LG, Reiser KM. Biosynthesis of collagen crosslinks. *Int J Biochem*, 1990; 22: 559-64.
125. Bollen AM, Eyre DR. Bone resorption rates in children monitored by the urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone*, 1994; 15: 31-4.
126. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol*, 1994; 40: 663-70.
127. Shaw NJ, Dutton J, Fraser WD, Smith CS. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in children. *Clin Endocrinol*, 1995; 42: 607-12.
128. Rauch F, Rauch R, Woitge HW, Seibel MJ, Scho`nau E. Urinary immunoreactive deoxypyridinoline in children and adolescents: variations with age, sex and growth velocity. *Scand J Clin Lab Invest*, 1996; 56: 715-9.

Ek tablo 1. Diyabetes mellituslu hastaların demografik özellikleri

İsim	Yaş (yıl)	Cins	DM süre (yıl)	Boy (cm)	Vüc.Ağ. (kg)	Bel çevr. (cm)	CKK (cm)
A.S	10	kız	8	118	25	59	8
L.A	15	kız	12	139	36	70	8
Y.E	12	erkek	3	141	33	62	4
R.F	11	erkek	4	151	45	69	6
T.A	12	erkek	7	139	34	68	4
S.D	9	kız	7	135	30	60	5
R.D	11	erkek	4	143	34	62	3
O.Y	15	erkek	8	163	52	68	3
A.A	12	erkek	5	144	40	68	5
E.F	11	kız	10	142	39	69	6
Y.R	14	erkek	5	158	42	61	4
C.T	10	kız	5	129	25	58	4
D.R	13	kız	12	145	37	68	8
E.Y	12	erkek	3	147	36	64	14
P.S	9	erkek	8	128	25	61	6
F.R	10	erkek	3	134	21	66	2
O.E	7	kız	4	134	29	60	10
A.Z	14	erkek	8	154	47	68	4
İ.H	13	erkek	5	164	41	67	3
T.D	9	kız	3	130	31	31	2
T.A	8	erkek	7	126	27	62	4
O.T	12	erkek	4	140	39	63	2
İ.S	12	kız	8	142	35	66	3
R.S	8	erkek	3	132	31	66	6
G.Z	7	erkek	4	124	27	63	6
E.F	13	kız	3	163	60	74	12
Y.S	12	erkek	4	137	36	70	8
A.E	13	erkek	7	151	39	67	4
U.E	10	erkek	4	140	30	59	6
R.D	14	kız	4	153	49	70	6
P.H	13	kız	4	164	63	74	10
L.Ü	13	erkek	10	157	50	71	10
H.S	8	kız	3	132	28	60	8
E.G	11	kız	9	144	40,5	66	6
H.E	14	erkek	5	148	40	67	4
U.D	14	kız	13	135	36	66	8
T.E	14	erkek	7	161	48	68	4
Z.D	10	kız	4	128	27	60	4
U.D	13	erkek	9	142	34	63	4
O.S	14	kız	6	148	41	65	8
E.E	12	kız	4	140	34	61	5
O.T	12	kız	3	136	35	71	7

Ek tablo 1. Diyabetes mellituslu hastaların demografik özellikleri (devamı)

İsim	Yaş (yıl)	Cins	DM süre (yıl)	Boy (cm)	Vüc.Ağ. (kg)	Bel çevr. (cm)	CKK (cm)
A.S	14	erkek	6	149	41	68	5
L.D	14	kız	12	134	35	65	7
E.F	7	erkek	5	125	28	64	7
A.R	14	kız	7	153	46	67	5
F.K	13	erkek	9	156	51	72	9
K.R	11	kız	5	144	35	61	4
P.E	14	kız	4	147	41	68	5
L.E	11	kız	5	146	35	61	4

Ek tablo 2. Diyabetes mellituslu hastaların laboratuvar değerleri

İsim	HbA1c	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	Yöğ.Ort.	t	Z	Pyr (pm/µm cre)	Dpyr (pm/µm cre)
A.S	8	9,3	2,7	0,81	308	18,6	0,55	-4,52	-2,65	248	18
L.A	7,5	8,5	4	0,83	181	154	0,56	-4,39	-4,06	117,2	10,4
Y.E	11,1	9,4	4,7	0,73	221	23,4	0,67	-3,83	-1,9	123	57
R.F	10,1	9,3	4,6	0,9	282	42,9	0,71	-3,09	-2,03	234,9	38
T.A	8,8	9,4	5	0,9	253	11,9	0,47	-5,69	-3,95	160,6	14
S.D	9,5	9,4	5,2	0,81	336	27,5	0,71	-3,09	0,09	574	32
R.D	10,3	9,2	4,2	0,84	261	24,2	0,49	-4,92	-2,22	195,4	27
O.Y	6,6	9,7	4,1	0,84	194	19,6	0,79	-2,76	-1,75	34,4	6
A.A	7,9	10,5	5,8	1	354	19,7	0,7	-3,52	-1,57	205	36
E.F	5,5	10,5	3,7	0,93	437	21,7	0,68	-3,36	-0,87	50	39
Y.R	6,2	9,9	4,9	0,94	377	50,7	0,78	-2,47	-1,42	34	13
C.T	6,1	9,8	4,8	0,94	187	20	0,61	-3,95	-1,04	93,7	23
D.R	9,3	9	4,5	0,82	295	6,96	0,75	-2,68	-1,65	210	15
E.Y	7,9	9,1	4,7	0,75	216	5,61	0,67	-3,85	-1,98	46	21
P.S	10,1	9	5	0,78	236	23,8	0,5	-4,94	-2,3	107	21
F.R	9,1	9,2	6,1	0,9	109	25,2	0,52	-5,21	-2,15	35	2,2
O.E	7,6	9	4	0,74	261	22,4	0,69	-3,22	0,65	58	11
A.Z	8,2	9,3	4	0,77	355	10,4	0,75	-3,14	-1,71	56	23
İ.H	9,8	9,5	4,2	0,95	410	9,72	0,65	-3,99	-2,14	135	18
T.D	5,1	9,6	3,9	0,88	211	30,6	0,59	-4,15	-1,31	140	21
T.A	7,3	8,7	5,5	0,89	253	54,4	0,56	-4,83	-1,07	211	19
O.T	11,5	9,5	5,1	0,86	119	11,8	0,52	-5,23	-2,07	91	19
İ.S	10,3	10,5	4,8	0,9	188	22,3	0,6	-4,04	-1,7	179	20
R.S	7,0	9,4	4,7	1,0	212	24,1	0,37	-6,56	-2,52	100	13
G.Z	7,3	9,8	5,2	0,94	216	33,5	0,56	-4,83	-0,82	61	34
E.F	9,1	9,7	4,4	0,9	147	15,3	1,2	1,34	2,56	34	18
Y.S	8,2	10,1	3,5	0,86	276	3,7	0,74	-3,23	-0,8	34	25
A.E	10,8	9,6	6,1	0,8	257	38,1	0,64	-4,14	-2,32	39	24
U.E	4,9	9,8	4,4	0,84	180	20,9	0,53	-4,58	-1,88	56	5,7
R.D	6,8	9,5	3,1	0,92	52	49,1	0,93	-1,08	0,76	23	8,2
P.H	6,3	9,5	4,9	0,85	130	64,4	1,1	-1	0,7	24	13
L.Ü	5,2	10,2	4,7	0,84	446	18,2	0,88	0,39	0,3	150	37
H.S	8,2	9,4	5,1	0,91	208	11,5	0,53	-4,73	-1,97	250	51
E.G	7,4	9,5	5	0,82	222	224	0,7	-3,12	-0,62	233	39
H.E	9,7	9,4	4,8	0,91	265	41,4	0,72	-2,98	-1,99	87	13
U.D	7,5	9,5	5,3	0,93	246	44,8	0,56	-4,87	-1,97	212	37
T.E	10,1	9,4	5	0,9	421	46,3	0,8	-2,62	-0,68	89	20
Z.D	6,6	9,6	4,3	0,76	305	11,8	0,6	-4,49	-1,27	107	28
U.D	4,3	9,9	4,7	0,8	204	47,1	0,54	-5,01	-1,27	219	6
O.S	8,9	9,8	4	0,82	244	18,8	0,65	-4,03	-2,68	115	14
E.E	10	9,3	4	0,77	355	10,4	0,88	-4,83	-1,71	56	23
O.T	7,4	10,2	4,7	0,84	446	18,2	0,49	-3,14	0,3	150	37

Ek tablo 2. Diyabetes mellituslu hastaların laboratuvar değerleri (devamı)

İsim	HbA1c	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	Yoğ.Ort.	t	Z	Pyr (pm/μm cre)	Dpyr (pm/μm cre)
A.S	9,6	9,2	4,2	0,84	261	24,2	0,72	0,39	-1,22	195,4	27
L.D	7,5	9,4	4,8	0,91	265	41,4	0,49	-4,92	-1,99	87	13
E.F	7,2	9,2	4,2	0,84	261	24,2	0,67	-2,98	-1,22	195,4	27
A.R	8,3	9,5	4,7	0,73	221	23,4	0,74	-4,92	-1,9	123	57
F.K	5,4	10,1	3,5	0,86	276	3,7	0,72	-3,83	-0,8	34	25
K.R	9,9	9,4	4,8	0,91	265	41,4	0,56	-3,23	-0,99	87	13
P.E	8,9	9,5	5,3	0,93	246	44,8	0,56	-2,98	-2,97	212	37
L.E	10,1	9,8	5,2	0,94	216	33,5	0,75	-4,87	-0,82	61	34

Ek tablo 3. Kontrol grubunun demografik özellikleri

İsim	Yaş (yıl)	Cins	DM süre (yıl)	Boy (cm)	Vüc.Ağ. (kg)	Bel çevr. (cm)
E.R	9	erkek	130	30	56,5	7
T.A	13	kız	149	39	62,5	8
T.D	13	erkek	146	50	78,5	18
Y.E	9	erkek	130	23	51,5	2
R.F	13	erkek	154	49	74	4
E.V	13	kız	155	90	99	22
S.D	14	kız	161	43	63	4
E.G	10	erkek	122	22	52	2
T.N	15	erkek	150	39,5	64	6
R.S	8	erkek	131	30	62	4
D.C	11	erkek	147	36	64	4
R.D	9	erkek	139	50	83	10
A.A	12	erkek	143	34	59	4
D.A	11	erkek	143	32	61	12
R.S	13	erkek	162	60	77	10
İ.S	11	erkek	145	46	76	10
E.E	10	kız	136	31	59	8
A.E	15	erkek	173	52	72	6
U.D	14	erkek	168	49	65,5	4
Y.R	10	erkek	143	32	61,5	8
T.D	8	kız	122	24	57	4
O.E	15	erkek	164	84	98	22
E.F	8	erkek	134	31	60	6
H.S	9	erkek	134	31	62	6
O.P	15	erkek	170	55	72	8
G.Z	10	erkek	156	43	62	6
O.T	8	erkek	136	26	53	4
Y.S	15	kız	166	55	65	12
S.Z	10	kız	138	30	60	10
U.E	10	erkek	153	47	73	14
F.D	9	kız	133	28	60	10
Y.Y	13	erkek	133	33	61	6
L.Ü	13	kız	146	38	64	12
L.G	10	erkek	144	37	62	10
D.D	9	kız	134	32	58	8
H.E	15	kız	167	59	69	14
M.N	15	erkek	168	79	94	20
T.E	12	kız	157	37	62	8
Z.D	13	kız	154	53	88	12
U.E	10	erkek	136	30	60	6
T.A	11	erkek	135	30	61	10
P.H	12	kız	156	44	66	12
T.T	13	erkek	171	46	66	4

Ek tablo 3. Kontrol grubunun demografik özellikleri (devamı)

İsim	Yaş (yıl)	Cins	DM süre (yıl)	Boy (cm)	Vüc.Ağ. (kg)	Bel çevr. (cm)
G.Z	9	erkek	121	20	51	4
A.E	12	kız	155	54	69	12
İ.S	10	kız	144	36	64	14
T.A	10	erkek	153	40	64	5
Y.S	9	kız	124	31	66	8
İ.S	10	erkek	144	32	61	6
E.D	9	kız	129	23	51,5	8
L.L	13	kız	152	38	62,5	8
E.F	11	kız	142	34	63	10
P.R	14	kız	160	48	72	20
O.T	12	kız	146	38	66	8
N.M	12	erkek	173	77	87	22
R.D	11	kız	140	34	62	12
M.F	9	kız	139	34	63	12
K.K	14	kız	149	56	78	26
O.Y	11	erkek	141	32	61	6
L.K	9	kız	124	25	56	10
F.R	13	kız	159	48	65	10
O.O	9	kız	126	30	63	12
U.E	15	erkek	165	52	68	6
E.F	13	erkek	170	54	72	8
S.S	12	kız	141	34	59	10
A.Z	12	erkek	158	44	73	12
P.S	10	kız	131	35	68	14
R.D	13	kız	156	38	61	12
F.F	12	erkek	165	55	69	14
A.A	12	erkek	146	44	74	18
T.D	9	erkek	128	23	54	8
Y.R	12	kız	154	67	82	16
R.S	14	kız	156	54	73	16
A.A	14	erkek	174	70	86	16
E.Y	9	kız	133	23	53	6
E.A	9	erkek	124	25	55	6
E.İ	10	erkek	161	72	96	30
D.R	9	erkek	120	23	55	8
Y.U	14	kız	161	54	73	16
İ.H	13	kız	152	42	67	12
T.T	8	kız	123	35	70	16
E.İ	11	kız	134	30	54	14
O.E	9	erkek	141	32	58	8
Ü.R	9	erkek	131	26	56	10
C.T	9	kız	138	30	55	10
M.N	13	erkek	171	100	105	20

Ek tablo 3. Kontrol grubunun demografik özellikleri (devamı)

İsim	Yaş (yıl)	Cins	DM süre (yıl)	Boy (cm)	Vüc.Ağ. (kg)	Bel çevr. (cm)
N.G	14	kız	157	49	65	12
A.D	8	kız	133	26	55	8
S.Z	10	erkek	137	36	62	10
T.C	8	kız	128	30	62	12
R.E	10	kız	160	41	63	10
E.E	8	kız	128	23	51	8
A.F	9	kız	129	26	61	6
E.R	9	kız	126	22	55	6
Y.Y	10	kız	139	33	60	8
T.İ	14	erkek	170	52	66	9
P.E	11	kız	147	34	57	12
E.F	10	kız	154	63	82	24
H.H	9	kız	134	47	81	22
K.K	12	erkek	148	36	61	6
G.Z	12	erkek	158	41	66	8
L.H	9	kız	128	27	57	10
T.A	12	kız	155	56	77	14
M.N	10	erkek	139	37	67	10
İ.S	9	kız	137	29	56	12
H.F	13	kız	150	44	69	12
E.R	9	erkek	130	25	54	4
F.F	15	erkek	153	37	60	6
Y.S	10	kız	142	33	60	10
H.G	13	kız	157	42	65	4
FG	11	kız	142	35	64	15
R.D	15	kız	158	49	71	18
Y.R	9	erkek	124	23	54	6
R.T	14	kız	158	62	77	14
Y.E	9	kız	136	37	69	10
H.H	13	erkek	152	39	59	4
A.E	10	erkek	148	39	66	10
U.E	15	erkek	168	56	73	4
S.İ	15	erkek	170	50	70	10
AA	8	kız	131	32	65	12
O.T	8	erkek	120	22	53	8
T.T	10	kız	139	30	55	4
R.S	13	erkek	132	35	64	6
Y.E	8	erkek	132	31	62	12
K.E	9	kız	141	37	65	14
K.K	9	erkek	120	22	53	6
C.S	10	erkek	139	32	59	6
S.D	11	erkek	140	46	78	16
Y.R	11	kız	134	29	57	6
R.R	10	erkek	139	31	58	8

Ek tablo 4. Kontrol grubunun laboratuvar parametreleri

İsim	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	Yoğ.Ort.	t	Z	Pyr (pm/µm cre)	Dpyr (pm/µm cre)
E.R	9,1	4,8	0,85	179	45,8	0,62	-4,27	-0,88	264	23
T.A	9,2	5	0,88	275	28,1	0,69	-3,21	-1,8	60,7	31
T.D	9,6	5,5	0,79	246	23	0,49	-5,47	-3,82	79,5	23
Y.E	9,2	3,9	0,96	119	16,2	0,58	-4,24	-1,5	68,1	21
R.F	9,6	5,7	0,81	131	11,8	0,65	-3,98	-2,2	53,2	25
E.V	9,2	4,2	0,79	142	45	0,86	-1,71	-1,43	50,8	16
S.D	9,2	4,9	0,8	245	171	0,73	-2,85	-1,91	71,2	12
E.G	8,8	4,4	0,88	173	26,9	0,6	-4,09	-1,31	20,9	23
T.N	9,7	4,3	0,72	315	39	0,7	-3,6	-2,72	75,4	7,1
R.S	9,4	5,6	0,82	175	34,9	0,71	-3,1	-1,8	71,2	12
D.C	9,5	4,6	0,89	246	50,1	0,57	-4,72	-1,61	98	16
R.D	9,7	4,1	0,93	209	41,1	0,65	-4,05	-0,77	47,6	17
A.A	9,2	4,8	0,91	359	57,1	0,69	-3,67	-1,37	32,2	22
D.A	9,6	4,1	0,79	168	31,5	0,64	-3,78	-0,06	168	15
R.S	9,4	5	0,89	255	39,1	0,69	-3,65	-1,85	45,8	13
İ.S	9,5	4,6	0,75	182	16,1	0,68	-3,73	-1,45	115,8	48
E.E	9,6	5,1	0,83	164	33	0,55	-4,49	-1,82	144	18
A.E	9,9	6,1	0,89	164	43,4	0,72	-3,38	-2,51	81	25
U.D	9,5	5,2	0,81	113	149	0,74	-3,19	-2,32	225	37
Y.R	9,2	4,8	0,88	171	11,1	0,62	-4,24	-1,06	63	5,7
T.D	9,4	4,8	1,01	127	28,7	0,56	-4,47	-1,37	162	8,2
O.E	9,8	5	0,84	232	53	0,8	-2,68	-1,8	58	13
E.F	9,6	5,6	0,78	207	19,9	0,62	-4,28	-0,34	72	37
H.S	9,8	4,6	0,71	157	21	0,63	-4,22	-0,51	40,2	29
O.P	9	5,6	0,89	162	20,3	0,91	-1,69	-1,08	55,1	31,6
G.Z	9,7	4,9	0,77	177	24,6	0,71	-3,08	-0,07	107	13
O.T	9,9	5,4	0,98	190	23,7	0,52	-5,24	-1,68	156	31,2
Y.S	9,8	3,8	0,93	69	20,9	0,83	-1,95	-1,47	92,2	36
S.Z	9,7	3,8	0,85	184	18,4	0,64	-3,74	-0,89	58,7	21
U.E	9	4,7	1,03	168	28,8	0,63	-4,16	-0,91	67	34
F.D	9,5	4,5	0,83	222	12,3	0,51	-4,88	-1,92	176	20
Y.Y	9,3	4,8	0,82	143	12,4	0,61	-4,38	-2,64	76,5	23
L.Ü	9,9	4,5	0,84	161	23,2	0,71	-3,08	-2,78	101,2	24
L.G	9,7	3,3	0,79	184	17,2	0,65	-3,97	-1,23	110,8	8
D.D	9,5	4,2	0,85	165	33,2	0,62	-3,92	-0,63	79,5	26
H.E	9,1	3,7	0,85	64	35,7	1,07	-2,2	0,7	112	32
M.N	9,5	4,7	0,91	123	7,37	0,89	-1,41	0,71	16	32
T.E	9,8	4,9	0,83	166	3	0,6	-4,05	-2,27	107	34
Z.D	9	5	0,9	264	15,2	0,66	-3,48	-2,11	14	16,4
U.E	9,2	4,9	0,8	98	20,5	0,62	-4,3	-1,1	59	6
T.A	9,7	4,5	0,77	162	18,8	0,57	-4,72	-2,11	46	22
P.H	9,5	5,3	0,89	208	78,4	0,89	-1,41	0,71	121	36
T.T	9,8	4,7	0,97	145	7,32	0,74	-3,16	-1,34	72	12
G.Z	9,9	5,8	0,9	119	3	0,55	-4,93	-1,46	140	9
A.E	9,4	4,7	0,87	158	12	0,91	-1,28	0,85	30	54
İ.S	9,7	5,5	0,89	228	5,98	0,56	-4,4	-2,21	175	33
T.A	10	4,9	0,88	208	6,67	0,68	-3,76	-0,93	134	13
T.İ	9	5,1	0,91	232	48,1	0,82	-2,5	-1,17	73	16
Y.S	9,6	6	0,83	183	14,8	0,61	-3,98	-1,2	160	46
İ.S	10,2	4,9	0,88	298	33,1	0,64	-4,13	-0,89	197	6
E.D	9,7	4,3	0,77	175	13,4	0,59	-4,14	-0,94	72	13
L.L	9,3	4,6	0,87	149	31,9	0,78	-2,46	-1,01	34	15
E.F	9,4	5	1	3,7	71,2	0,6	-4,08	-2,3	7,5	36
L.H	8,9	5,1	0,83	195	32	0,52	-4,84	-1,89	54	11,2
P.E	9,1	5,9	0,93	185	30,8	0,67	-3,45	-1,12	230	8,5
E.F	9,3	5,8	0,88	261	37	0,83	-2	1,22	363	7,6
H.H	9,2	5,2	0,76	251	67,3	0,63	-3,79	-0,53	113	15
K.K	9,1	5,2	0,87	115	29,4	0,67	-3,83	-1,59	105	14

Ek tablo 4. Kontrol grubunun laboratuvar parametreleri (devamı)

İsim	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	Yoğ.Ort.	t	Z	Pyr (pm/µm cre)	Dpyr (pm/µm cre)
P.R	9,3	4,6	0,84	91	20,6	0,79	-2,38	-1,43	21	22
O.T	10	5,1	0,93	286	43,9	0,51	-4,14	-2,11	30	5
N.M	10	5,6	0,96	363	26,4	0,69	-3,66	-0,83	66	12
R.D	10,2	4,9	0,83	238	11,4	0,56	-4,4	-2,24	102	16
M.F	9,6	6	0,82	180	27,3	0,6	-4,08	-2,3	208	6
K.K	9,9	4	0,9	59	16,1	0,96	-0,78	0,19	88	15
O.Y	9,3	5,2	0,98	256	27,4	0,56	-4,4	-2,24	20	12
L.K	9,5	4,5	0,93	206	22	0,56	-4,41	-1,31	93	15
F.R	9	4,8	0,95	108	33,2	0,89	-1,4	-1,46	43	21
O.O	9,1	4,5	1	257	23,8	0,59	-4,16	-0,98	44	10,1
U.E	9,5	3,1	0,97	104	19,9	0,55	-4,93	-1,46	30	14
E.F	9,3	5,2	0,91	248	14,4	0,72	-3	1,26	73	15
S.S	10	5	0,91	296	16,6	0,54	-4,63	-2,96	116	18,8
A.Z	9,9	4	0,83	228	16,4	0,67	-3,86	-1,63	76	15
P.S	10,4	5,6	0,94	181	15,9	0,63	-4,19	-2,05	62	18,2
R.D	10,2	4,9	0,82	213	26,4	0,68	-3,35	-2,01	86	19,1
F.F	9,3	4,8	0,81	208	37,8	0,72	-3,38	-1,09	147	10
A.A	10,3	4,9	0,88	266	24,7	0,63	-4,19	-2,05	76	15
T.D	9,9	4,7	0,89	190	22,9	0,59	-4,18	-1,01	76	12
Y.R	9,1	3,7	0,9	80	30,3	0,92	-1,2	0,91	19,2	9
R.S	10,3	3,8	0,83	116	26,6	0,87	-1,61	-0,66	69	20
A.A	9,5	4,3	0,96	145	15,6	0,94	-1,37	-0,51	99	13
E.Y	10	4,8	0,87	211	15	0,51	-4,85	-1,89	62	18
E.A	9,8	5,2	0,83	235	33,7	0,59	-4,15	-1,49	55	18
E.İ	9,2	5,4	0,92	244	34,3	0,91	-1,66	1,46	56	25
D.R	9,2	5,1	0,87	215	27,5	0,49	-5,45	-2,15	86	11
Y.U	10,7	4,4	0,86	111	27,7	1,03	-0,17	0,84	64	10
İ.H	9	5,3	0,86	100	49	0,42	-6,07	-2,97	45	18
T.T	9,9	4,8	0,98	164	26,1	0,66	-3,5	0,16	42	10,3
E.İ	9,5	5,3	0,96	187	34,7	0,69	-3,29	-0,93	197	15,1
O.E	10,5	4,9	1,05	245	55,4	0,6	-4,5	-1,39	75	7,1
Ü.R	10,4	5,7	1,04	202	36,6	0,42	-6,07	-2,97	20	16,7
C.T	10,1	4,5	0,92	228	35,1	0,56	-4,81	-2,27	89	6,8
M.N	10	4,8	0,89	242	65,5	0,59	-4,18	-1,01	45	5,2
N.G	9,6	4,8	0,87	80	46,3	0,85	-1,83	-0,9	9,2	5,7
A.D	9,4	4,5	0,92	147	32,8	0,52	-4,24	-0,86	96	7,5
S.Z	9,5	4,8	0,92	159	41,6	0,63	-3,82	0,02	141	10,1
T.C	9,3	4,9	0,91	220	212	0,7	-3,2	0,25	24	24
R.E	9,2	5,8	0,88	261	37	0,67	-3,42	0,27	44	13
E.E	9,2	5,1	0,86	127	30,3	0,58	-4,25	-0,61	54	11
FG	10,5	4,9	0,93	252	29,4	0,61	-3,93	-1,7	66	34
R.D	10,4	3,2	0,86	82	20,2	0,91	-1,53	-0,45	208	8,5
Y.R	9,9	5,1	0,92	139	24,6	0,54	-4,12	-0,96	64	7,6
R.T	9,2	4,1	0,81	71	44,4	1,06	-1,21	1,11	92	15
Y.E	10,1	4,8	0,97	211	43,7	0,54	-4,61	-1,58	394	12
H.H	9,7	4,3	1,03	246	16,9	0,63	-4,17	-2,47	123	8,1
A.E	10	5,2	1	266	23,3	0,57	-4,74	-1,7	168	11,2
U.E	10,2	3,8	0,98	142	53	0,94	-1,36	-0,52	76	13,1
S.İ	9,6	4,1	0,87	164	14,6	0,86	-2,08	-1,3	31	9,2
AA	10,1	4,5	1,1	202	22,6	0,5	-4,99	-1,9	50	20,4
O.T	9,4	4,6	0,85	193	19,5	0,5	-5,84	1,59	97	14
T.T	9,6	5,1	0,92	187	36,2	0,7	-3,2	-0,29	66	3,5
R.S	10,6	4,8	0,86	224	26,5	0,59	-4,58	-2,91	40	9
Y.E	10,4	4,4	0,8	221	92,1	0,54	-5,05	-1,44	137	15
K.E	9,6	5,2	0,9	171	24,6	0,59	-4,18	-1,01	11	12
K.K	10,1	4,3	0,93	213	28,8	0,52	-4,8	-1,5	73,3	8,1
C.S	10,4	5	0,81	260	100	0,59	-4,54	-1,45	171	11,2
S.D	9,7	4	0,92	253	27	0,69	-4,29	-1,66	75	13,1

Ek tablo 4. Kontrol grubunun laboratuvar parametreleri (devamı)

İsim	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	Yoğ.Ort.	t	Z	Pyr (pm/µm cre)	Dpyr (pm/µm cre)
E.R	9,3	4,7	0,81	232	16,8	0,52	-5,16	-1,77	134	37
F.F	9,3	5,4	0,99	224	26,7	0,62	-4,31	-3,48	56	16
Y.S	10,4	5,1	0,86	239	29,8	0,55	-4,51	-2,38	32	9
H.G	9,4	4,3	0,93	195	41,9	0,75	-2,71	-1,32	93	14,2
G.Z	9	5,1	0,9	247	65,2	0,7	-3,56	-1,29	24	8,1
İ.S	9	4,6	1,01	184	23,1	0,63	-3,79	-0,53	71	20,4
H.F	9,6	4,3	0,76	110	33	0,81	-2,15	-0,71	36	13
M.N	9,2	5,5	0,95	255	6,58	0,56	-4,79	-1,74	200	9,2
T.A	9,1	4,5	0,78	148	23,5	0,8	-2,29	-0,31	84	13,1
A.F	9,8	4,1	0,91	172	17,5	0,49	-5,04	-2,13	80	21
E.R	8,9	4,6	0,98	133	83,4	0,62	-3,9	-1,2	73	19
Y.Y	10,2	5,1	0,95	226	19,6	0,64	-3,67	-1,37	141	14,2
Y.R	9,6	4,8	0,87	195	22,7	0,58	-4,22	-2,05	14	9,2
R.R	9,4	4,6	0,77	153	41,3	0,57	-3,12	0,28	21,1	20,4

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nadide Melike SAV'a ait "TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA İDRARLA PİRİDİNOLİN VE DEOKSİPİRİDİNOLİN ATILIMININ KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE KARŞILAŞTIRILMASI" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02/12/2009

İmza :

Prof. Dr.M.Adnan ÖZTÜRK

Prof. Dr.Mustafa KENDİRCİ

Prof. Dr.Mehmet TAYYAR

Prof. Dr.Duran ARSLAN

Doç.Dr.M.Hakan POYRAZOĞLU

