



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TIP I DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESAN HASTALARDA
SERUM SİSTATİN-C DÜZEYİNİN KEMİK METABOLİZMASI
İLE İLİŞKİSİ

YRD. DOÇ. DR. MEHMET NURİ ÖZBEK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BİLGİN YÜKSEL

ADANA – 2009



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TIP I DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESAN HASTALARDA
SERUM SİSTATİN-C DÜZEYİNİN KEMİK
METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

YRD. DOÇ. DR. MEHMET NURİ ÖZBEK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BİLGİN YÜKSEL

Tez çalışmasının giderleri TF2007LTP24 numaralı proje ile Çukurova Üniversitesi Proje Araştırma ve Destekleme Fonu ödeneğinden sağlanmıştır.

ADANA – 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	viii
ABSTRACT and KEY WORDS.....	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TİP I DİYABET	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Tip I diyabette klinik belirti ve bulgular.....	7
2.1.6. Tanı	8
2.1.7. Tip I diyabetin komplikasyonları.....	8
2.1.7.1. Tip 1 DM'un Akut Komplikasyonları.....	9
2.1.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	9
2.1.7.1.2. Beyin Ödemi	10
2.1.7.1.3. Serebral Tromboz.....	11
2.1.7.1.4. Hipoglisemi.....	11
2.1.7.1.5. Enfeksiyona Eğilim	11
2.1.7.1.6. İnsülin Alerjisi	11
2.1.7.2. Tip I Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar	12
2.1.7.2.1. Lipodistrofi	12
2.1.7.2.2. Büyüme Geriliği.....	12
2.1.7.2.3. Pubertal Gelişim ve Mensruasyon Bozukluğu.....	12

	<u>Sayfa No</u>
2.1.7.2.4. Hiperlipidemi	12
2.1.7.2.5. Diğerleri.....	13
2.1.7.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	13
2.1.7.3.1. Komplikasyonların Etyopatogenezi	14
a. Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs)	14
b. Poliöl Yolun Aktive Oluşu	15
c. Hemodinamik Hipotez	16
2.1.7.3. 2. Diyabetik Nefropati.....	17
2.1.7.3. 3. Diyabetik Retinopati	20
2.1.9.3.3.1. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırması.....	20
2.1.9.3.3.2. Diyabetik retinopatinin seyri ve takip protokolü	21
2.1.7.4. Diyabetik Nöropati	22
2.2. KEMİK YAPISI.....	23
2.2.1. Kemik Döngüsü ve Biyokimyasal Belirleyiciler	25
2.2.1.1. Kemik Yapım Belirteçleri	26
2.2.1.2. Kemik Yıkım Belirteçleri	29
2.3. OSTEOPOROZ.....	30
2.2.3.1. Kemik Kitlesini Ölçmek	32
2.4. DİYABET VE KEMİK METABOLİZMASI.....	34
2.5. SİSTATİN C	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. İstatiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik özellikleri ve bulgularının karşılaştırılması..	42
4.2. VKİ'e göre hastaların bulgularının değerlendirilmesi.....	47
4.3. Tip 1 diyabetle birlikte bulunan hastalıklar ve kronik komplikasyon gelişmiş olguların değerlendirilmesi.....	47
4.4. Hologic marka DXA cihazının verileri ile hastaların değerlendirilmesi (WHO önerilerine göre).....	49
4.5. Sağlıklı Türk çocukları verilerine göre hastaların değerlendirilmesi (WHO önerilerine göre).....	52
4.6. Hologic marka dansitometri cihazı verileri ile sağlıklı Türk çocukları verilerine göre değerlendirilen hastaların karşılaştırılması (WHO önerilerine göre).....	55

4.7. Hologic marka DXA cihazının verileri ile hastaların değerlendirilmesi (ISCD önerilerine göre).....	58
4.8. Sağlıklı Türk çocukları verileri ile hastaların değerlendirilmesi (ISCD önerilerine göre)	59
4.9. Biyokimyasal Kemik belirteçleri ve serum sistatin C ile klinik parametereler ve KMD arasındaki korelasyonlar	60
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
KAYNAKLAR	78
ÖZGEÇMİŞ	92

TEŞEKKÜR

Pediyatrik Endokrin yan dal uzmanlık eğitiminde, eğitime katkıda bulunan bütün Pediyatrik Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim görevlilerine, tezime verdiği desteği ve emeği için tez danışmanım Prof. Dr. Bilgin Yüksel'e, tezimin hazırlanmasında yardımları için Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim görevlileri, poliklinik ve laboratuvar çalışanlarına, laboratuvar çalışmalarında yardımları için biyokimya ve seroloji laboratuvar çalışanlarına, tezimin istatistiksel analizinde yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalına, küçük dünyalarında emekleriyle büyütüp okuttukları, yeni ufuklar açtıkları oğullarından desteğini hiç eksik etmeyen annem ve babama, her zaman yanımda olan, kahrımı çeken, iyi günü ve kötü günü paylaştığım sevgili eşim ve çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması	2
Tablo 2: Tip 1 diyabet komplikasyonları	9
Tablo 3: Üriner AAH ve patolojik sınırları	18
Tablo 4: Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri	26
Tablo 5: Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri	27
Tablo 6: Çocuklarda Düşük KMD nedenleri	31
Tablo 7: İnsan Sistein Proteinaz İnhibitörleri	37
Tablo 8: Hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması	43
Tablo 9: Tip 1 diyabetli hastaların cinsiyet ve pubertal dönemdeki parametrelerin karşılaştırılması	45
Tablo 10: Tip I diyabetli hastaların vücut kitle indeksine (VKİ) göre normal, düşük kilolu ve fazla kilolu grupların parametreleri	48
Tablo 11: Tip I DM ile birlikte hipotiroidi ve gluten enteropatisi olan ve olmayan hastaların parametreleri.	50
Tablo 12: Mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastaların parametreleri	51
Tablo 13: Lomber vertebra bölgesi DXA cihazındaki verilere göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri	53
Tablo 14: Femur boynu bölgesinin DXA cihazındaki verilere göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri.....	54
Tablo 15: Lomber vertebra bölgesi sağlıklı Türk çocukları verilerine göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri.....	56
Tablo 16: Femur boynu bölgesinin sağlıklı Türk çocukları verilerine göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri.....	57
Tablo 17: Lomber vertebra ve femur boynu bölgesinin DXA cihazı verilerine göre oluşturulmuş değerlerin ISCD önerileri ile normal ve osteopeni olarak değerlendirilen hastaların parametreleri	59
Tablo 18: Lomber vertebra ve femur boynu bölgesinin sağlıklı Türk çocukları verilerine göre oluşturulmuş değerlerin ISCD önerileri ile normal ve osteopeni olarak değerlendirilen hastaların parametreleri	60
Tablo 19: Osteoblastik aktivitenin kemik belirteçleri ve serum Sistatin C'in kendileri ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonları (Pearson korelasyon)	62
Tablo 20: Osteoklastik aktivitenin kemik belirteçlerinin kendileri ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonları (Pearson korelasyon)	63

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Diyabetin kronik komplikasyonlarının patofizyolojisi	16
Şekil 2: Aileler için bilgilendirme ve onam formu	40
Şekil 3: Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulu onayı.	41
Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının B CTx, Sistatin C, Piridinolin, Deoksipiridinolin, Osteokalsin ve ALP box görüntüleri	44
Şekil 5: Hastalık süresince her iki cinste boy ve ortalama HbA1c düzeylerinin seyri.....	46

KISALTMALAR

AAH	: Albumin Atılım Hızı
AGEs	: Advanced glycosylation end substrate (Glukolizasyon Son Ürünleri)
tALP	: Total alkalen fosfataz
bALP	: Kemik spesifik alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CTX-1	: C-telopeptide çapraz bağ yıkım ürünleri
DİDMOAD	: Diyabet insupidus, Diyabet mellitus, Optik atrofi, Sağırılık
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DXA	: Dual energy X-ray absorpsiyometri
EMG	: Elektromyografi
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GFH	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Human Lökosit Antijen
HNF	: Hepatosit Nükleer Faktör
IL-6	: İnterlökin 6
ISCD	: International Society of clinical dansitometry
ICA	: Islet Cell Antibodies
IGF	: İnsülin-Like Growth Factor
KMD	: Kemik mineral yoğunluğu
KMK	: Kemik mineral kitlesi
LDL	: Low densiy lipoprotein
MA	: Mikroalbuminüri
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MODY :	: Maturity-Onset Diabetes Of The Young
NTX-1	: C-telopeptide çapraz bağ yıkım ürünleri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PTH	: Parathormon
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein

ÖZET

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adölesan Hastalarda Serum Sistatin C Düzeyinin Kemik Metabolizması ile İlişkisi

Amaç: Tip 1 diyabet çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıklarından biridir. Bu çalışmada tip 1 diyabetin kemik metabolizmasına olan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Beş yıl ve üstünde tip 1 diyabet tanısıyla izlenen ortalama yaşları 14,13±3,06 olan 66 hasta ile ortalama yaşları 12,81±3,11 olan 29 sağlıklı çocuk ve adölesan alındı. Hastaların Dual energy X-ray absorpsiyometri ile lomber vertebra ve femur boynu bölgesi ortalaması alınarak kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Serum sistatin-C ile birlikte biyokimyasal kemik belirteçlerinden kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin, β -crosslab, piridinolin, deoksipiridinolin ve hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Lomber vertebra bölgesi ölçümleri ile hastaların % 70,4'ünün normal sınırlarda olduğu ve kalan % 29,6'sının ise osteopenik olduğu saptandı. Femur boynu ölçümlerine göre ise hastaların % 77,3'ünün normal geri kalan % 22,7'nin ise osteopenik olduğu görüldü. Geçirilmiş kırık öyküsü bulunmadığından hastaların hiç biri osteoporoz olarak değerlendirilmedi.

Osteopeni olan hastalarda hem osteoblastik (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) hemde osteoklastik belirteçler (β -crosslab, piridinolin, deoksipiridinolin, hidroksiprolin) osteopeni olmayan hastalardan daha düşük değerlerde saptandı. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin ile femur boynu bölgesi kemik mineral yoğunluğu Z-skoru anlamlı korelasyon gösterirken lomber vertebra bölgesi kemik mineral yoğunluğu Z-skoru ile herhangi bir korelasyon göstermedi. Benzer şekilde osteoklastik belirteçler ile lomber vertebra bölgesi kemik mineral yoğunluğu Z-skorları arasında herhangi bir korelasyon gözlenmezken femur boynu bölgesi kemik mineral yoğunluğu sadece idrar deoksipiridinolin ile arasında korelasyon vardı. Bu çalışmada tip 1 diyabette kemik turnover azalışını destekler bir şekilde osteopenik hastaların serum sistatin-C düzeylerinde istatistiksel anlamı olmayan bir azalma vardı.

Sonuç: Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda osteopeni azımsanmayacak derecede bulunmaktadır. İleri yaşlarda kırık riskinde artış potansiyeli olan osteopeni üzerinde durulmalı, osteopeniye katkıda bulunan faktörler önlenmelidir. Gerektiğinde eksersiz, kalsiyum ve vitamin D desteği yapmanın uygun olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Biyokimyasal kemik belirteçleri, Çocuk, Osteopeni, Sistatin C, Tip 1 diyabet

ABSTRACT

The Relation of Serum Cystatin-C and Bone Metabolism in Children and Adolescent with Type 1 Diabetes Mellitus

Type-1 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases of childhood. In the present study, the effect of type-1 diabetes on bone metabolism was investigated.

A total of 66 type-1 diabetes patients who had a mean age of $14,13 \pm 3,06$ and followed for at least 5 years, and 29 healthy children who had a mean age of $12,81 \pm 3,11$ included in the study. The mean of lumber vertebra and femur neck region and bone mineral density were measured with Dual energy X-ray absorptiometry. In addition, serum cystatin-C, bone specific alkaline phosphatase, osteocalcin, β -crosslab, pyridinoline, deoxypyridinoline, and hydroksyproline were measured.

The measurement of lumber vertebral region revealed normal in 70.4 % of the patients, while was osteopenic in the remaining 29,6 % of patients. The measurement of femur neck region revealed normal in 77,3 % of the patients, while was osteopenic in the remaining 22,7 % of patients. Since none of them had history of bone fracture, they were not accepted as osteoporosis.

Osteoblastic and osteoclastic biochemical markers were found to be low in osteopenic patients compared to those non-osteopenic ones. However, this difference was not statistically significant. Whereas serum bone specific alkaline phosphatase and osteocalcin were correlated well with femur neck region bone mineral density Z-score, lumber vertebral region bone mineral density Z-score had not similar correlation. On the other hand, while the osteoclastic markers were not correlated with lumber vertebral region bone mineral density Z-score, well correlation was found between femur neck region bone mineral density and urine deoxypyridinoline. Although it was not statistically significant, serum cystatin-C level was low in osteopenic patients in the present study.

As a result, osteopenia is found in a significant number of patients with type-1 diabetes mellitus. Therefore, in children and adolescents with type 1 diabetes, osteopenia should be kept in mind due to it potential risk of bone fracture in the older age. We think that exercise calcium and vitamin D replacement may be beneficial when necessary.

Key Words: Biochemical bone markers, Children, Cystatin-C, Osteopenia, Type-1 diabetes mellitus,

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile karakterize kronik bir hastalıktır. DM insidansının tüm dünyada her yıl % 2-5 oranında arttığı ve bu artışın önümüzdeki yıllarda da aynı hızda devam edeceği düşünülmektedir^{1,2}. Bu nedenle gelecekte tip 1 diyabet çocukluk çağıının en sık rastlanan kronik hastalıkları arasında yer alacaktır. Çocukları bu derecede etkileyecek bir hastalığın tanısı, tedavisi ve en az bunlar kadar önemli olmak üzere komplikasyonlarının tanımlanması ve önlemlerinin alınması için ciddi çalışmalar yapmak gereklidir.

Uzun zamandan beri çocuk ve adölesanlarda tip 1 diyabetin komplikasyonu olarak osteopeni ve osteoporozun görüldüğü ve bu durumun yaşla birlikte kırık riskini arttırdığı bilinmektedir³⁻⁸. Bu kırıkların çocuk ve adölesan yaş grubunda pek gözlenmemesi nedeniyle diyabette beklenen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar rutin takipte göz önünde tutulurken kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi genellikle gözden kaçırılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu pik değerlere ergenlik döneminin sonunda ulaşmaktadır⁹⁻¹². Bu nedenlerle osteopeni ve osteoporoz riski taşıyan diyabetlilerin belirlenmesi ve kemik mineral kaybı henüz klinik düzeylere ulaşmadan önlem alınması ileride oluşacak sorunları büyük ölçüde önleyecektir.

Bu çalışmada çocukluk çağı tip 1 diyabetinde kemik mineralizasyonunun etkilenme derecesi, bunun kemik metabolizması ve bir sistein proteinaz inhibitörü olan sistatin-C ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek verilerle diyabetlilerin izleminde kemik mineralizasyonu değerlendirmede kullanılacak parametrelerin belirlenmesine katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diyabet

2.1.1 Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde ya da her ikisindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Diyabette mevcut olan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar, hedef doku üzerinde insülin etkisinin yetersizliğine bağlı gelişir. Çocukluk ve adölesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus, tek bir hastalık olmayıp etyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılık gösteren hastalıklar grubudur. Çocuklarda ve gençlerde görülen diyabetin büyük bir kısmını tip I diabetes mellitus oluşturmaktadır.^{13,14,15}

Tablo 1: Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması¹⁶

- I. Tip I diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)
 - immün mekanizma aracılıklı
 - idyopatik
- II. Tip II diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)
 - tipik
 - atipik
- III. Diğer spesifik tipler
 - A- MODY sendromları
 - Kromozom 12, HNF^{*}-1 α (MODY^{**}-3)
 - Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2)
 - Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1)
 - Kromozom 13, insülin promotör faktör(IPF)-1 (MODY 4)
 - Kromozom 17, HNF-1β (MODY-5)
 - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)
 - B- Mitokondrial DNA mutasyonları
 - Wolfram sendromunun bir formu
 - Pearson sendromu
 - Kearns-Sayre
 - Diyabetes Mellitus, Sağırılık
 - C-Wolfram Sendromu-DİDMOAD (Diyabetes insipidus, Diyabetes Mellitus, optik atrofi, sağırılık)
 - Kromozom 4q22-24-Wolfram lokus-2
 - Mitokondrial Wolfram
 - D-Tiamine cevaplı DM
- IV. İlaç ve Kimyasal
 - A. Siklosporin- antirejeksiyon

- B. Glukokortikoidler
- C. L-asparajinaz
- D. β -adrenerjik blokerler
- E. Vacor- rodenticide
- F. Fenitoin
- G. α -interferon
- H. Diazoksid
- İ. Nikotik asit
- J. Diğerleri

V. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- A. Kistik fibrozis ilişkili diyabet
- B. Travma- pankreatektomi
- C. Pankreatitis- radyasyon
- D. Diğerleri

VI. İnfeksiyonlar

- A. Kongenital Rubella
- B. Sitomegalovirus
- C. Hemolitik-üremik sendrom

VII. Tip-2 Diyabetin varyantları

- A. İnsülin etkisinin genetik defektleri
 1. Rabson-Mendelhall sendromu
 2. Leprechaunism
 3. Lipoatrofik diyabet sendromları
 4. Tip A insulin direnci-akantozis
- B. İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri
 1. Endokrin tümörler
 - Feokromasitoma
 - Cushing
 - Diğerleri
 2. Anti-insülin reseptör antikoları

VIII. Genetik sendromlar (İnsülin direnci/yetersizliği ve diyabet ile ilişkili)

- A. Prader-Willi sendromu-15. Kromozom
- B. Down Sendromu-21. Kromozom
- C. Turner sendromu
- D. Klinifelter sendromu
- E. Diğerleri
 - Bardet-Biedel
 - Alström
 - Werner

IX. Gestasyonel Diyabet

X. Neonatal Diyabet

- A. Geçici- Kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8

B. Kalıcı- Pankreas agenezisi, - glukokinaz yetmezliği, homozigot KCNJ11 (Kir6.2) ve ABCC8 (sülfanilüre reseptör 1 (SUR1))

* Hepatik nükleer transkripsiyon faktörü, ** Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet

2.1.2 Epidemiyoloji

Tip I diyabet insidansı, yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip I diyabet, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, ilki 5-7 yaşında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olması) ikincisi pubertal dönemde (10-14 yaş) (gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel streslerin artması) olmak üzere görülme sıklığı artar.^{17,18,19}

Tip I diyabet, beyaz ırkta, özellikle kuzey avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. Ülkeler ve bölgeler arasında, hastalığın insidansı açısından 20-60 kata varan farklılık bulunmaktadır. En yüksek insidans, Finlandiya'da 34,9/100.000 olarak bildirilmiştir. Kanada'da 20/100.000, Amerika Birleşik Devletlerinde 10-16 /100.000'dir. Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve Asya ırklarında (İsrail'de 5,9/100.000, Rusya'da 4,5/100.000, Japonya'da 1,3-2,1/100.000) daha seyrek. Türkiye'de yapılan insidans çalışmasında 8-10/100.000 bulunmuştur. En düşük insidans Pakistan, Kore ve Meksika'dan (0,6-1/100.000) bildirilmiştir. Tip I diyabet insidansındaki bu coğrafi farklılık, toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık ve bazı viral enfeksiyonların prevalansları ile yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Kız ve erkek çocuklar arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, tip I diyabet insidansının yüksek olduğu ülkelerde erkeklerde, düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha çok görülmektedir. Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik bulunamamıştır, ancak göçmenlerin, göç ettikleri ülkelerin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir. Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Viruslar, diyabet etyolojisinde tetik çekici mekanizmada, direkt ve indirekt olarak rol oynarlar.^{18,20,21}

2.1.3. Etyopatogenez

Tip I diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olup pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir beta hücre harabiyeti ve bunun sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir.¹³

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski yaklaşık % 0.4 gibi oldukça düşük oranda olmasına karşılık, ailede diyabet varlığında ailenin diğer bireylerde diyabet riskinin artmaktadır. 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 klas-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.^{13,22}

Antikorlarla oluşan β hücre hasarında, üç farklı etki mekanizması mevcuttur. Birinci mekanizmada; antikorlar, β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksisite meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler (natural killer) (NK), antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır.

Sonuçta; oluşan hücre hasarı nedeniyle, adacık hücreleri insülin salgılayamaz hale gelir ve böylece mutlak insülin eksikliği ortaya çıkar. Sağlam β hücre oranının % 20'ye düşmesi, klinik dönemin başlamasına neden olur. Bu dönemlerde, C-peptid oranları çok düşüktür. Ekzojen insülin gereksinimi ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde, C-peptid düzeyleri sifıra kadar düşer. Böylece hasta bireyde ekzojen insülin gereksinimi artar.

Genetik olarak tip I diyabete yatkın birçok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Hastalık tablosunun ortaya çıkması için, genetik yatkınlık ile beraber çevresel faktörlerin bir arada bulunması gerektiği bir gerçektir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, çevresel faktörlerin (enfeksiyöz nedenler, beslenme özellikleri ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres) etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak da mutlak insülin eksikliği ile giden tip I diyabet gelişmektedir.^{1,23}

2.1.4. Patofizyoloji

Tip I diyabette meydana gelen metabolik değişikliklerin en önemli nedeni, insülin eksikliği veya yokluğudur. İnsülin karşıtı hormonların aktivasyonlarının artması, metabolik değişikliklerin ortaya çıkması ve ağırlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. İnsülin

eksikliğinde hiperglisemi; hücrel glukoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezinin bozulması sonucu oluşur. Protein sentezi ve lipogenez azalır, anabolik olaylar bozulur. İnsüline karşıt etki gösteren hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar.

Asıl defekt insülin yetmezliği olmasına rağmen, karşıt düzenleyici hormonların plazma düzeylerinin artması ve etkilerini ortaya çıkarması ile birlikte artan hipergliseminin hakim olduğu metabolik bozulmalar; hiperozmolarite, osmotik diürece yol açmakta, sıvı kaybı ile birlikte elektrolit kaybı sonucu elektrolit imbalansı 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 hücrel dehidratasyonun artmasıyla sonuçlanır. Santral sinir sistemi başta hiperozmolarite olmak üzere hücrel dehidratasyon ve asidozdan etkilenir ve bilinç değişiklikleri komaya kadar ilerler.^{24,25}

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, lipoliz hızlanıp, dolaşımdaki total lipit, kolesterol, serbest yağ asitleri artmaktadır. Dolaşımda oluşan fazla miktardaki yağ asitleri; glukagon/insulin oranının artmasıyla başlatılan bir dizi metabolik olayla karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına neden olur. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit) üretiminin artması ile birlikte periferik kullanımının azalması ve hipovolemi nedeniyle böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalması, keton artışına katkıda bulunur.

Sistemik asidozun primer sorumlusu; başlangıçta osmotik diürezle elektrolit kaybına ek olarak asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit gibi keton cisimlerinin fazla üretilmesidir. Diyabetik ketoasidozda (DKA), sistemik asidoza katkısı olan bir diğer faktör laktik asidin fazla sentezidir. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenasyonunu bozar, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Asidoz, dolaşım bozukluğuna yol açar ve miyokarda zarar verir.

Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum, osmotik diürez ve keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla kaybedilir. Bunun sonucunda hipopotasemi gelişerek mide dilatasyonu ve ileusa neden olabilir. Zaman ilerledikçe oluşan hipovolemi nedeniyle, böbrek perfüzyonunun bozulması sonucunda, potasyum idrarla atılamayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür^{17,18,24,26}.

2.1.5. Tip 1 diyabette klinik belirti ve bulgular

Çocuklarda klasik diyabet öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve ağırlık kaybı şeklindedir. Sözkonusu semptomların süresi değişken olmakla beraber genelde bir aydan azdır. Daha önce tuvalet terbiyesi kazanmış çocuğun gece işemesi ilk bulgu olabilir. Sık rastlanan erken bulgular yorgunluk, halsizlik, huzursuzluk, küskünlük, letarji, ekstremitte krampları, karın ağrısı, kilo kaybı ve spontan hipoglisemilerdir. Bazen genç kızlarda monilyal vajinit ve piyojenik cilt enfeksiyonu ilk bulgu olabilir. Başlangıç belirtileri bazen hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Hastaların % 25 kadarı ketoasidoz tablosunda başvurur.

Ketoasidoz belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, genel halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, uyuklama, poliüri, poidipsi ve noktürinin fazlalaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır. Daha ileri dönemde nefeste aseton kokusu, Kussmaul solunumu oluşur. Abdominal ağrı ve rijidite, apandisiti ve pankreatiti taklit edebilir. Hiperosmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma görülebilir.

Laboratuvar bulgusu olarak glukozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositöz yaygındır. Nonspesifik serum amilazı yükselebilir. Serum lipazı genelde değişmez.^{13,17,18,24,27}

2.1.6.Tanı

Çocuk ve adölesanlarda tip I diyabetin tanısı, klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konulur. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve ketonüriye sıklıkla hiperglisemi eşlik eder. Kan glukoz düzeyi 200 mgr/dl'nin üzerindedir. Erişkinlerde diyabet tanısı için yaygın olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılırken çocuklarda nadiren yapılması gerekir. OGTT, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal değerlerin üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur.

Glukoz tolerans bozukluğu ve bozulmuş açlık glisemisi, normal glukoz homeostazisi ile diyabet arasında karbonhidrat metabolizmasının bozukluğu ile gelişen ara dönemdir. Bozulmuş açlık glisemisi bazal durumda karbonhidrat metabolizmasının bozukluğu ölçülmesidir. Glukoz tolerans bozukluğu ise standardize glukoz yüklemesi sonrası karbonhidrat intoleransının dinamik ölçümüdür. Bozulmuş açlık glisemisi ve/ veya glukoz tolerans bozukluğu olan hastalar pre-diyabet olarak değerlendirilir. Çünkü bu hastalarda diyabet gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans obesite, dislipidemi, hipertansiyonu kapsayan metabolik sendrom ile ilişkili olabilir.¹⁴

2.1.7. Tip I diyabetin komplikasyonları

Diyabette çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar, genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar.

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı, çocukluk ve adölesan çağa kadar uzanmaktadır. Bunlar retinopati, nöropati ve son dönem böbrek yetmezliğidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi, etkili bir metabolik kontrol ile mümkün olabilmektedir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı, noninvaziv yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır.^{13,27-29}

Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut, ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir.

Tablo 2: Tip 1 diyabet komplikasyonları

AKUT KOMPLİKASYONLAR	SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	1.Mikrovasküler komp.
Beyin ödemi	Büyüme geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	2. Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Kardiyopati, SSS nöropatisi

2.1.7.1. Tip 1 DM'un Akut Komplikasyonları

2.1.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olmasının yanında, çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda 1 yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığı % 8.6 bulunurken ölüm oranı % 1-2 düzeyinde bulunmuştur.³⁰

DKA tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bir takım biyokimyasal kriterler çerçevesinde konur.

1)Venöz tam kan glukozu 300 mg/dl'yi aşar.

2)Ketonemi ve ketonüri görülür.

3)Kan pH'sı 7.30'un altında, bikarbonat 15 mEq/L'nin altında, baz açığı -7' nin üstünde ve PCO₂ 30 mm/Hg'nin altındadır.^{13,31,32,}

Diyabetik ketoasidozun, asidoz ve koma yapan diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gasrotroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylardır. DKA, çoğunlukla

akut bir stres sonrası ortaya çıkar. Bu travma, infeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar şeklindedir. DKA yukarıda belirtilen nedenlerden birinin veya birkaçının gerçekleşmesinden sonra, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir. DKA'da öncelikle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması etkilenmektedir.²²

İnsülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulması nedeniyle glukozun periferik kullanımının azalması, glukozun kanda birikmesine (hiperglisemi) neden olur. "Bolluk içinde açlık" olarak tanımlanan bu durumda hücrelere yakıt temini için stres hormonlarının etkisiyle glukojenoliz ve glikoneogenez uyarılır. Bunun sonunda karaciğerden kana glukoz mobilize edilir. Ancak bu da hücrelere giremeyeceğinden sadece hipergliseminin artmasına katkıda bulunur.

Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi % 300'lere kadar artar. Normalde lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri gliserol-3-fosfat ile reesterifiye edilerek yeniden triaçil gliserole dönüşür. Gliserol-3-fosfat glukozdan sentezlenen bir substrattır. Diyabette glukozun hücre içine girememesi sonucu gliserol-3-fosfat sentezi yetersiz olduğundan serbest yağ asitleri artar. Bunların fazlası karaciğere taşınarak oksidasyona uğratılır ve asetil Co-A'ya dönüştürülür. Oluşan asetil CoA'larda mitokondrilerde kullanılacağından birleşerek keton cisimlerini oluştururlar (aseto asetat, beta hidroksi bütirat ve aseton) Sonuçta keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hasta da dekompanse derin metabolik asidoz oluşabilir. Klinikte aseton kokusu ve hiperventilasyonla karşımıza çıkar. Kusma oluşabilir. Hiperglisemi, osmotik diürez, poliüri ve dehidratasyona, kusmayla birlikte elektrolit kaybına yol açabilir. Hiperozmolarite bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşturabilir.^{13,22,30}

2.1.7.1.2. Beyin Ödemi

Semptomatik beyin ödemi DKA tedavisinin bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Sıklığı % 0.7- 1 civarındadır. Beyin ödeminin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte beyinde idiojenik ozmollerin artışı nedeni ile kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Tedavi sırasında glukoz düzeyi düşerken sodyum düzeyinin artmamasının temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle DKA'un hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak osmolaritenin ani

düşürülmemesi gerekmektedir. Bu bağlamda kan şekerinin yavaş düşürülmesi, sıvı-elektrolit tedavisinde hipotonik sıvı verilmemesi ve uzun sürede verilmesi önemli prensiplerdir.^{33,34}

2.1.7.1.3. Serebral Tromboz

Ağır dehidratasyon ve asidoz sonucu perfüzyon bozulması, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları beyinde tromboz ve hemorajik infarktlara yol açabilir.³⁵

2.1.7.1.4. Hipoglisemi

İnsülin almakta olan tip I diyabetli hastalarda hipoglisemi diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Ağır hipoglisemi sıklığı yılda % 17 olarak rapor edilmektedir. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenerjik semptomlar (çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi), ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak nöroglukopeni (baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma) görülür. Hipogliseminin sebepleri arasında ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı, ishal ya da fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon verilebilir.³⁶

2.1.7.1.5. Enfeksiyona Eğilim

Kronik hiperglisemi sonucunda hastaların immun sistemi baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilimli olmaktadır. Enfeksiyon sırasında insülin ihtiyacı artmaktadır. Kusma ve ishalle giden enfeksiyonlarda ise insülin ihtiyacı azalmaktadır.³⁷

2.1.7.1.6. İnsülin Allerjisi

İnsülin enjeksiyonlarına karşı oluşan immunolojik bir reaksiyondur. Bunun nedenleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, amino asit yapılarının farklı olması ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelerdir.

2.1.7.2. Tip I Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar

2.1.7.2.1. Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra, lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. Bunun en sık sebebi insülin enjeksiyonlarının aynı alana yapılmasıdır. Lipodistrofiyi önlemenin yolu allerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini dönüşümlü bölgelere yapmaktır. Böylelikle estetik görünüm bozukluğu, insülin absorpsiyon farklılıkları ve bununla ilgili metabolik bozukluklar da önlenmiş olur.³⁸

2.1.7.2.2. Büyüme Geriliği

Tip I diyabette insülinopeni sonucu gelişen intrasellüler enerji teminindeki yetersizliğin büyüme olan çocuk ve adölesan organizmasını olumsuz etkileyeceği beklenebilir. Modern diyabet bakım ve tedavisiyle daha önceki dönemde görülen büyüme geriliği, hepatomegali, obesite ve gecikmiş puberte ile karakterize Mauriac sendromu gibi problemler artık görülmemekte, bununla birlikte tip I diyabetin büyüme ve puberteyi hafif derecede olumsuz etkilediği söylenebilir. Bunun nedeni, insülinle büyüme hormonunun büyümede sinerjistik etkisinin yanında büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olmasıdır.^{32,39}

2.1.7.2.3. Pubertal Gelişim ve Mensruasyon Bozukluğu

Puberteden önce tip I diyabet gelişen çocuklarda diyabetin metabolik kontrol dönemi çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim minimal olarak olumsuz etkilenmektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde diyabet gelişimi cinsel matürasyonu nisbeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda GnRH salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bir çalışmada kızlarda mensruasyon yaşı 14,5 iken kontrol grubunda 13,9 olarak saptanmıştır. Puberteden sonra diyabet gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir.^{40,41}

2.1.7.2.4. Hiperlipidemi

Lipid metabolizma bozuklukları diyabette sık rastlanır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz

ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu VLDL ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma LDL düzeyi artmakta, HDL düzeyi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda sözü edilen lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceği düşünülmektedir.^{42,43}

2.1.7.2.5. Diğerleri

Tip I diyabetli hastalarda kısıtlı eklem hareketleriyle karakterize daha çok bağ dokusunun nonenzimatik yolla glikozilasyonu sonucu fizyolojik elastikiyetin kaybolmasıyla diyabetik artropati gelişir. Emosyonel bozukluklar gibi, genelde kötü metabolik kontrollü hastalarda görülen ve çözümü mültidisipliner çalışmaları gerektiren problemler de olabilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma diyabetin erken dönemlerinde gelişebilmektedir.

2.1.7.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Tip I diyabetin kronik komplikasyonları, anjiopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonları, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı inme, miyokard infarktüsü ve ekstremiteler gangrenleri gibi problemlerdir.

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan çağına kadar uzanmaktadır. Komplikasyonlar adölesan dönemde 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 tedavi modaliteleriyle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv bir takım yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır.^{44,45}

Bunların dışında gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon, eklem mobilitesinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi sekonder komplikasyonlar yönünden de hastaların yakın izlenmesi gerekmektedir.^{33,40,41,43}

2.1.7.3.1. Komplikasyonların Etyopatogenezi

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

- a) Artmış glukolizasyon son ürünleri (AGEs)
- b) Poliöl yolun artmış aktivasyonu
- c) Hemodinamik bozukluklardır.

a) Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs)

Vucuttaki proteinlerin çoğu, normal koşullarda yapı ve fonksiyonların korunması ve yenilenmesinde enzimatik yolu kullanır. Bazal membranlar, proteinler, α -2 makroglobülin, kollagen, bazı yüzey reseptörleri, HLA antijenleri immünglobülinler ve glukoprotein yapıları hormonlar hariç, önemli proteinlerin çoğu, enzimatik yoldan glikolize olur. Hipergliseminin kronik etkisi sonucu, glukoz bu yolun dışında proteinlerin içine girmekte kontrolsüz glikolizasyon reaksiyonları sonunda temel yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun en güzel örneğini HbA1c oluşumunda görmekteyiz. Burada HbA'daki valin ve lizin aminoasitlerin glikolizasyonu sonunda önce geri dönüşümlü, pre HbA1c daha sonra geri dönüşümsüz bir reaksiyonla HbA1c oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında saptanan HbA1c metabolik kontrolün ve 100-120 günlük eritrosit ömrü süresince temel indeksini oluşturmaktadır. Eğer daha kısa süreli bir gösterge istenirse glukolize albümin düzeyi ölçülebilir. Bir haftalık iyi bir kan şekeri kontrolü sonrası, glukolize serum proteinleri %40 azalırken, HbA1c ancak %10 azalmaktadır.^{46,47}

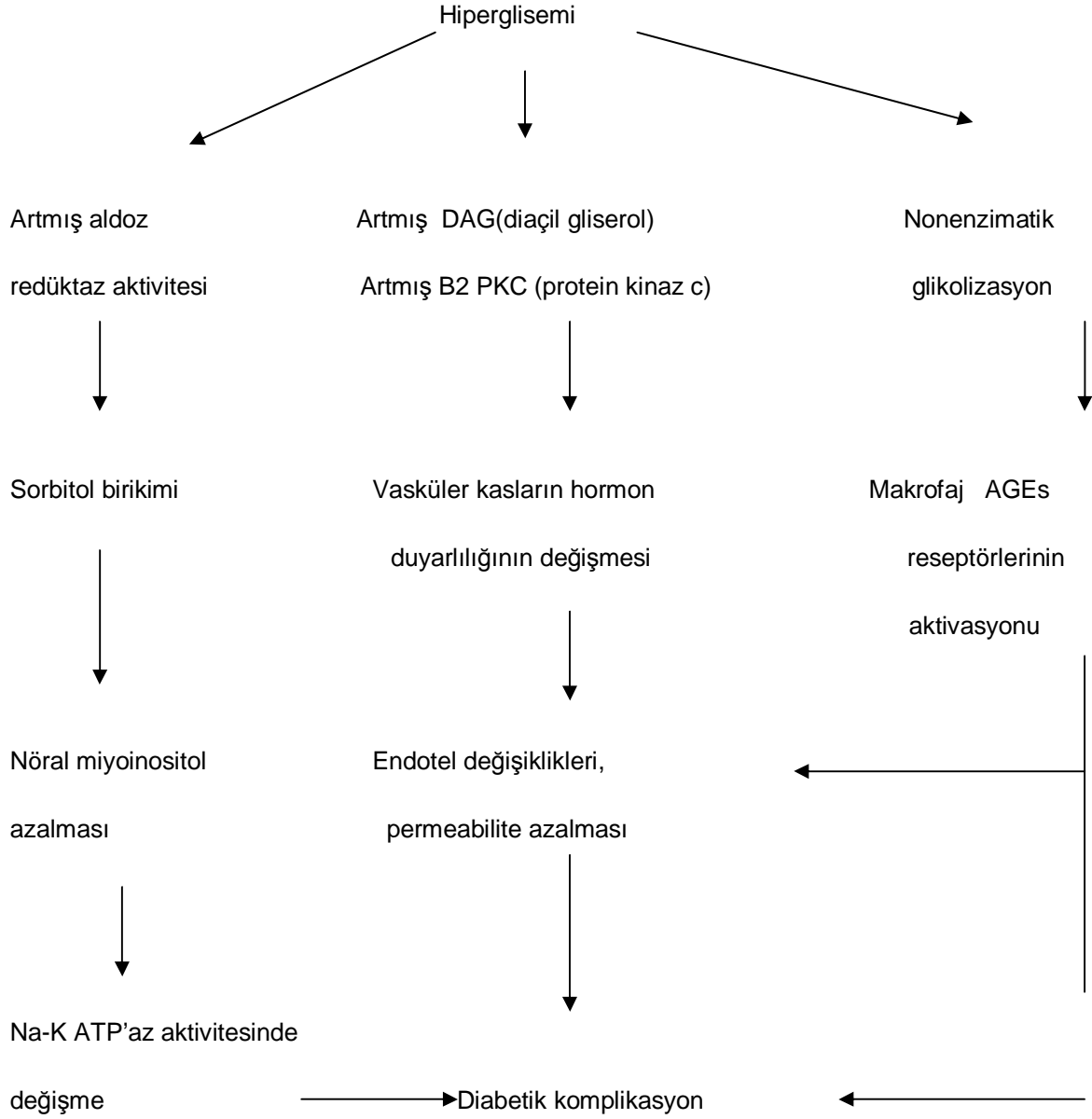
Proteinlerin çapraz bağlanışlarında floresan görüntüleriyle tesbit edilen AGEs uzun süreli hiperglisemi sonrası deri biyopsi örneklerinde gösterilebilir. Diyabetik nefropati ve retinopatili hastaların bağ dokusundaki glikolize çapraz bağ floresansı normal kimselere göre 2 kat fazla bulunmuştur. AGEs'lerden biri olan pentozidin, proteinlerin pentozla olan reaksiyonu sonucu oluşur ve damar dokularında artmış bir marker olarak bulunur. Diyabetik hastalarda ciddi komplikasyonların göstergesidir.^{46,48}

AGEs'ler 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 TNF- α , IL-1, IGF-1, platelet 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 tahribine yol açmaktadır.⁴⁹

b) Poliol Yolun Aktive Oluşu

Diyabetik komplikasyonlarda ikinci potansiyel patogenez poliol yolun aktivasyonudur. Bu yolda glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol, sorbitol dehidrogenazla fruktoza oksidize olur. Aldoz redüktaz; retina, böbrek papillası, lens, schwan hücreleri ve aortta bulunur. Poliollerin, katarakt, retinopati, nefropati, nöropati ve aort hastalıklarında rolü olduğu düşünülmektedir. Lenste sorbitol, osmotik şişmeye yol açmaktadır. Başlangıçta reversibl olan bu durum, Na-K ATP'az enziminin çalışması bozulunca geri dönüşümsüz hale gelir. Na-KATPaz'ın inhibisyonu, miyoinositol yetersizliğine yol açtığı, hayvanlarda gösterilmesine rağmen insanlarda gösterilememiştir. Bilindiği gibi, miyoinositol membranların yapı taşı olan fosfolipitlerin önemli bir parçasıdır. Diyetle alımının ve böbreklerde glukoz 6 fosfattan sentezlenmesinin yanısıra, inositol fosfatın hidroliziyle de oluşur. Periferik sinir, retina, glomerul ve barsakta miyoinositol transportu hiperglisemi ile bozulmaktadır. Miyoinositolün azalması, fosfoinositol metabolizmasını baskılayarak, Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına yol açıp sinirde enerji kullanımını azaltarak yapısal değişikliklere ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Na-K ATPaz pompasının çalışmadığı durumda hücre içinde Na birikir. Özellikle çabuk iletim yapan sinirlerde Na'un birikimi total depolarizasyonu bloke eder ve sinir iletim hızı azalır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda poliol yolun inhibisyonu ile katarakt, nefropati ve nöropatinin önlenildiği gösterilmiştir.⁵⁰



Şekil 1: Diyabetin kronik komplikasyonlarının patofizyolojisi

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 akımı, kapiller vasküler yatakta değişikliklere yol açmakta ve bazal membran proteinlerinin sentezini arttırdığı düşünülmektedir. Artmış glomeruler hiperfiltrasyon, nefromegaliye yol açmakta, intraglomeruler basınç artışıyla da, glomeruloskleroz başlamaktadır.⁵¹

2.1.7.3.2. Diyabetik Nefropati

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) dializ ihtiyacı olan hastaların yarısını diyabetik nefropati sonrası gelişen son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Çocukluk döneminde ortaya çıkan hastaların % 50'sinde diyabetik nefropati gelişmekte, bunların da % 30'unu 31 yaşın altındaki insanlar oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda iyi bir metabolik kontrolle mikroalbuminüri'nin (MA) azaltıldığı, dolayısıyla diyabetik nefropatinin azaltılabileceği düşünülmüştür. Proteinüri oluşmadan son dönem böbrek yetmezliği yalnızca % 8 olguda gelişmektedir. Genetik faktörler diyabetik nefropati gelişiminde önemli bulunmuştur. Aile çalışmaları ilerlemiş nefropati gelişiminde bir majör gen etkisinin predispozan rol oynadığını ortaya koymaktadır. Böyle etkiler, HLA-DR4 bölgesi için tanımlandığı gibi tip I diyabetle ilişkili genlerden biri ile veya arteriyal hipertansiyonda olduğu gibi, anjiyopati gelişimini etkileyen majör faktörleri regüle eden genlerle ilişkili olabilir.^{52,53}

İnsipient nefropatinin hiçbir bulgusu olmayan tip I diyabetli çocuk ve adölesanlarda ve artmış glomeruler filtrasyon hızı sıklıkla tesbit edilebilir. Diyabetin erken dönemde GFH'nın 140ml/dak/1,73m² nin üzerinde olması glomerüler hiperfiltrasyon olarak tanımlanır ve renal yetmezlik gelişiminin önceden tahmininde değeri olduğu, diyabetik çocuk ve adölesanlarda persistan MA ve insipient nefropatinin gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Klinik olarak baktığımızda tip I diyabetli hastalardaki ilk renal fonksiyonel değişiklikler glomeruler filtrasyon hızındaki artış ve üriner albumin atılımındaki artıştır. Bu fonksiyonel değişiklikler diyabet tanısından çok kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir, fakat metabolik kontrolün düzeltilmesiyle renal fonksiyonlar normale dönebilir. Tip I diyabetin başlangıcında 5-10 yıl sonra bazı hastalarda üriner albumin atılım hızında (AAH) artış olur ve MA gelişir. Diyabetin başlangıcından renal hastalığın klinik olarak belirgin olduğu döneme kadar geçen uzun bir sessiz periyod vardır. Bu sessiz periyod süresince ilerleyici bir bazal membran kalınlaşması ve mezengial matriks materyalinde artış vardır. Diyabetin başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra proteinürinin saptanmasıyla klinik diyabetik nefropati dönemi başlar. Bu dönemde belirgin bir proteinüri (>300-500mg/gün) vardır ve rutin albustik çubuklarla saptanabilir. Proteinürinin başlaması ile birlikte GFH genellikle normale döner ki bu, renal fonksiyonlarda ilerleyici bir bozulmanın başlangıcını gösterir. Proteinüri fazının başlangıcından GFH'nın normalin % 50 sinin altına düşmesine kadar geçen süre renal yetmezlik periyodu olarak bilinir ki yaklaşık 5 yıl sürer. 3-4 yıl sonra son dönem böbrek hastalığı gelişir.^{51,54-56}

Üriner AAH günden güne % 40-50 oranında değişiklik gösterebilir. Bu kişinin pozisyonuna, gün içindeki aktivitesine, egzersiz ve azalmış idrar akım oranına bağlıdır. Sağlıklı adölesanlarda üriner AAH düzeyinin 95. persentil değerinin 7,5 µgr/dak'nın altındadır.¹³

Üriner AAH yi artıran faktörler; kötü metabolik kontrol, stres, sistemik veya üriner enfeksiyon, ateş, egzersiz, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyondur.

Üriner AAH yi azaltan faktörler arasında malnütrisyon, ACE inhibitörlerinin ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlarının kullanılması sayılabilir.

Tablo 3: Üriner AAH ve patolojik sınırları

	Üriner AAH (mg/gün)	Üriner AAH (µgr/dak.)	Üriner AAH/kreatinin (mg/mg)
Normoalbuminüri	<30	<20	<0.02
Mikroalbuminüri	30-300	20-200	0.02-0,20
Makroalbuminüri	>300	>200	>0,20

Bazı çalışmalarda MA taraması için sabah ilk idrar örneğinde albumin/kreatinin oranına bakılmasının yeterli olacağı bildirilmektedir. Ancak, albumin ve kreatinin ekskresyonundaki günlük değişiklikler bu yöntemi daha az kullanılabilir kullanılmaktadır. 24 saatlik idrar toplama yöntemi albumin ve kreatininin birlikte ölçümüyle klinikte pratik bir standart sağlar. Birçok merkezde MA taramasında zamanlı gece boyu idrar toplanması yöntemi uygulanmaktadır. Üriner AAH deki günlük değişikliklerden ötürü 3 değişik zamanda idrar toplanmalı ve ölçümler yapılmalıdır. Üriner AAH 20-200 µgr/dak ise MA pozitif olarak kabul edilir. 3 örnekten birisinde üriner AAH nin 7,2-20 µgr/dak arasında olması hali ise sınırdaki (borderline) MA olarak tanımlanır. 3 değişik zamanda toplanan gece boyu idrar örneğinden sadece birisinde 20-200 µgr/dak üriner AAH saptanırsa buna intermittant MA denir 3 değişik zamanda toplanan gece boyu idrar örneğinden ikisinde 20 µgr/dak üzerinde üriner AAH saptanması persistan MA olarak tanımlanır. Persistan MA adölesanlarda % 10 dan

az görülür ve insipient nefropati olarak kabul edilir.^{55,57,58}

EURO DIAB prospektif komplikasyonlar araştırmasında 1134 tip 1 diyabetli hastada yapılan çalışmada mikroalbuminüri % 12,6 hastada geliştiği gösterilmiştir. Berlin Retinopati Çalışma Grubu'nun 249 hasta üzerindeki çalışmasında ilk MA saptanma yaşı ortalaması 13 olarak bulunmuş.12 hastada persistan MA, 7 hastada intermittant MA görülmüş, 3-9 yıllık izlem süresince 5 kişide MA düzelmiştir. Gurubun raporunda persistan MA saptanan olgularda geçici MA olanlara göre daha uzun hastalık süresi, daha kötü metabolik kontrol derecesi, daha yüksek kan basıncı değerleri ve daha sık retinopati saptandığı bildirilmektedir. Couper ve arkadaşlarının çalışmasında tip I diyabetli adölesanlarda 3,5 yıllık izlem sonunda intermittant MA olan 29 hastanın 9'unda borderline MA'sı olan 30 hastanın 6'sında persistan MA gelişirken, normoalbuminürik 142 hastanın sadece 2'sinde persistan MA saptanmıştır. Bu çalışmalar ve başkaları MA'nın pozitif olmasının mutlaka persistan MA gelişeceği anlamına gelmediğini, bazı hastalarda MA'nın geçici olabileceğini veya iyi metabolik kontrol ile MA'nın düzelebileceğini göstermektedir. Öte yandan intermittant MA'lı ve sınırda MA'lı olguların persistan MA gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdıkları ve bu yüzden yakından izlenmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir.^{45,57,59}

Prepubertal dönemde mikroalbuminüri nadir görülür. Janner ve arkadaşlarının 16 çocuk ve adölesan tip I diyabetli hastada 8 yıl süreyle izleyerek yaptığı çalışmada persistan MA sıklığını % 20 olarak bulmuşlardır. Bunların % 69'u erken puberte, % 28'i mid-puberte % 3'ü geç pubertal dönemde gelişmiştir. Prepubertal olguların hiçbirinde MA saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada 317 çocuk ve adölesan incelenmiş bunların % 11'inde MA saptanmış, prepubertal olgularda hiç saptanmamıştır. Başka bir çalışmada puberte öncesinde mikroalbuminürinin nadir olduğu, 10 ile 18 yaş arasında bir veya daha fazla mikroalbuminüri epizodu insidansı erkeklerde % 30,9, kızlarda % 40,4'e çıktığı gösterilmiştir Puberte süresince oluşan hormonal değişiklikler ve metabolik kontrolün bu dönemde iyi olmaması puberte döneminde MA gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir.⁶⁰

Tip I diyabetin başlangıcından itibaren ilk 5 yıl içerisinde MA oldukça nadirdir, varsa diğer renal hastalıklar da araştırılmalıdır. Mathiensen ve arkadaşları 15 yaşına kadar MA olmaz derken, Dahligist ve arkadaşları daha genç yaşlarda(11-13 yaş) MA'nın ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir. Danne ve arkadaşlarının yayınlarında ise tip I diyabetli çocuk ve adölesanlarda 11 yaşından başlayarak MA taramasının 6-12 aylık aralarla yapılması önerilmektedir. Aynı yayında bir kez MA saptanan hastaların 6 ay arayla MA ölçümlerinin

tekrarı, persistan MA saptanan olguların da 6 ay arayla MA ölçümü ve kan basıncı takibi yapılması gerektiği bildirilmektedir.^{55,61,62}

2.1.7.3.3 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, diyabetin spesifik vasküler komplikasyonlarından biridir. Prevalansı belirgin bir biçimde hastalık süresine bağlıdır. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) 30 yaşın altında tanı almış tip I diyabetli hastaların % 3,6'sında, 30 yaşından sonra tanı almış tip 1 diyabetli hastalarında % 1,6'sında körlük geliştiğini saptamıştır. Diyabetik retinopatiye bağlı gelişen körlüklerin % 86'sının genç dönemde ortaya çıkan diyabet dolayısıyla oluştuğu saptanmıştır. Geç dönemde başlayan diyabetlilerde diğer göz hastalıkları da yaygın olup bunların ancak üçte birinde diyabetik retinopatiye bağlı körlük gelişmektedir.^{63,64}

Diyabetik retinopatide lezyonlar:

- Kapiller permeabilite artışı,
- Mikroanevrizmalar
- Kapiller tıkanıklıklar ve genişlemeler
- Dilate venler
- Hemoraji
- Atılmış pamuk alanı
- Yeni damar oluşumu
- Skar
- Retinal ayrılma
- Vitreale hemoraji
- Sert eksudalar

Bu lezyonların özellikleri ve düzeyine göre fundus fotoğrafı ve floresein anjiyografi bulgularına dayanılarak diyabetik retinopati sınıflandırılır.

2.1.7.3.3.1. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırması⁶⁴

İnsipient retinopati: Bir santral fotoğraf alanında 10 mikroanevrizma vardır. Ortalama 9 yıllık bir diyabet süresi sonrasında gözlenir.

Background retinopati: Bir santral fotoğraf alanında >10 mikroanevrizma <25 sızıntı vardır ve ortalama 14 yıllık bir diyabet süresinden sonra beklenir.

Nonproliferatif retinopati: Maküler ödem ve hemorajiye ilaveten, retinal kalınlaşma ve sert eksudalar vardır.

Preproliferatif retinopati: Retinada iskemi, artmış hemoraji ve mikroanevrizma, yumuşak eksudalar ve intraretinal mikrovasküler anormallikler vardır.

Proliferatif retinopati: Yeni damar oluşumu, vitreusta kanamalar, fibroproliferatif değişiklikler vardır ve bunun sonunda dekolman oluşur.

2.1.7.3.3.2. Diyabetik retinopatinin seyri ve takip protokolu

Görmeyi tehdit eden retinopati genellikle ilk 5 yıl içerisinde ve puberteden önce ortaya çıkmaz. Bir çalışmada 5-10 yıllık hastalık süresinden sonra tip I diyabetli hastaların % 60'ında background retinopati geliştiği saptanmıştır. Proliferatif retinopati insidansı hastalık süresiyle birlikte artar, 5-10 yıl sonra her yıl % 0,3-0,4 oranında artış gösterir. Daha sonraki yıllarda sabit kalır. Proliferatif retinopati prepubertal diyabetiklerde nadirdir ve retinopatili adölesanların sadece % 10'unda görülmektedir. Boggetti'nin çalışmasında tip I diyabetli çocuk ve adölesanların % 22,7'sinde retinopati saptanmış, prepubertal hastalarda (hastalık süresi 6,5±1,4 yıl) retinopati görülme oranı % 9,4, postpubertal hastalarda (hastalık süresi 6,8±1,6 yıl) ise % 10,6 retinopatiye rastlanmıştır. Prepubertal ve pubertal hastalar arasında retinopati açısından bir farklılık bulunmamıştır. Kernell'in diyabet süreleri 5,5-9,9 yıl arasındaki 780 tip I diyabetli çocuk ve adölesan üzerindeki fundus fotoğrafı ile yaptığı incelemede % 14,5 hastada retinopati saptanmış, pubertal evre-1 de % 6, evre-5 de % 18 oranında retinopati bulunduğunu bildiren yazar background ve preproliferatif retinopati prepubertal çocuklarda görüldüğünü, bu nedenle diyabetik retinopati taramalarının 10 yaşından itibaren başlamasını önermektedir. Holl ve arkadaşları da benzer bir çalışmada hem prepubertal hemde pubertal sürenin diyabetik retinopati gelişimine katkıda bulduklarını göstermiştir.^{59,65,66} Zhang L.Y. ve arkadaşlarının yayınında ise iyi metabolik kontrol ile (HbA1c <6,87) diyabetik retinopati sıklığını % 10 olarak saptanmış bununla birlikte kötü metabolik kontrol ile (HbA1c >% 9,49) bu riskin % 40'ın üstüne çıktığı belirtilmiştir. Ayrıca bu yayında yüksek VKİ'nin diyabetik retinopati açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^{64,67}

Göz muayenesi prepubertal çocuklarda tip I diyabet tanısından 5 yıl sonra veya pubertenin hemen başlangıcında, diyabetik adölesanlarda tanı sırasında yapılmalıdır ve her yıl

tekrarlanmalıdır. Glokom, katarakt gibi diğer göz hastalıkları çocukluk yaş grubunda nadirdir. Ancak, hastalar bu yönden de araştırılmalıdır. Pediatrik popülasyonda diyabetik katarakt prevalansının % 1'i olduğu bir çalışmada bildirilmiştir. Katarakt geliştikten sonra iyi metabolik kontrol, katarakta düzelleme sağlamaz. Diyabetik katarakt modern cerrahi tekniklerle çok iyi tedavi edilir ancak, operasyondan sonra retinopati gelişimi için çok yakın göz dibi takibi yapılması gerekir, çünkü kısa sürede proliferatif retinopati gelişebilir.^{63,68,69}

2.1.7.4 Diyabetik Nöropati

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık % 50'sinde görülen diyabetik nöropati çocukluk ve adölesan döneminde nadir görülen bir komplikasyondur. Uzun hastalık süresi, kötü metabolik kontrol diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörleridir. Yaş, cins ve sigaranın etkileri tartışmalıdır. Diyabetik nöropati gelişiminde genetiğin rolü çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Na-K-ATPaz ve aldoz redüktaz ile ilgili gen polimorfizminin diyabetik nöropati gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Diyabetik nöropatinin patogenezinde otoimmüitenin rolü olduğuna dair çalışmalar olsada elde edilen bilgiler henüz konunun aydınlatılması için yeterli düzeyde değildir. Diyabetik nöropati periferal nöropati, otonomik nöropati ve santral sinir sistemi bozuklukları şeklinde karşımıza çıkabilir. Diyabetik nöropatinin tanısını koyarken klinik semptomlar, klinik muayene bulguları, elektrodiagnostik çalışmalar, kantitatif duyuşal testler ve otonomik fonksiyon testlerinden yararlanır. Periferal nöropatinin klinik bulguları çocuk ve adölesan döneminde çok nadir görülse de subklinik bozukluklar bir çok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Erken periferal nöropati tanısında klinik semptom ve bulguların değerlendirilmesinin yanında, elektrofizyolojik çalışmalardan yararlanır.^{70,71}

2.2 KEMİK YAPISI

Kemik dokusu organik ve inorganik bölümlerden oluşur. Organik bölüm kemiğin % 30-35'ini, inorganik bölüm ise % 60-65'ini oluşturur.⁷² Organik bölümün % 98'i matriks, geri kalanı ise hücrelerden oluşur. Normal erişkinlerde gözlenen lameller kemikteki her lamel, üzerinde kemik tuzlarının yerleştiği ve protein liflerinin oluşturduğu kemik matriksten oluşur. Matriksin yapısı % 90 oranında kollajen ve % 10 oranında kollajen dışı proteinler, büyüme faktörleri, osteoblastlarca salınan diğer maddeler ve minerallerden oluşur.⁷³⁻⁷⁵ Kemik dokusunda bulunan diğer kimyasal yapılar karbonat, sitrat, magnezyum (Mg), sodyum, flor ve strontiumdur. Kemikte en fazla bulunan kollajen tip 1 kollajendir. Kollajen lifler mineralizasyonun gerçekleştiği yapısal çatı ve iskelet olarak kabul edilir.^{11,76-89}

Fizyolojik koşullarda kemik yapım (modeling) ve yıkımı (remodeling) organizmanın gelişme sürecine paralel olarak dengelenir. Büyüme evresinde olan bir organizmada bu denge kemik yapımı lehinedir. Çocukluk ve adölesan döneminde net bir kemik kazanımı ortaya çıkar.^{73,75,80} Büyüme tamamlandıktan sonra bu fark ortadan kalkar ve erişkin yaşlar boyunca rezorbsiyon ve yapım süreçlerinin ağırlıkları eşitlenir. Yaşlanma ve gonad fonksiyonlarının kaybı ile denge yıkım lehine döner.^{73,81-83} Yapım ve yıkım olayları tüm durumlarda birbirini takip eden sikluslar şeklindedir ve "kemik turnover" (kemik döngüsü) olarak isimlendirilir.^{73,82}

Normal kemik yapısında kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyöz) kemik olmak üzere iki tip kemik dokusu vardır.^{84,85} Kortikal kemiğin % 90'ı, trabeküler kemiğin % 13-20'si kalsifiedir. Kollajen lifler trabeküler kemikte rastgele dizildiği halde kortikal kemikte birbirine paralel dizilirler ve vasküler bir kanal etrafında dairesel olarak yerleşmiş lameller halinde bulunurlar. Kortikal kemik koruyucu bir fonksiyona sahip iken trabeküler kemik metabolik fonksiyonlardan sorumludur.

Kemik iliği trabeküler kemikten, korteksi ise kortikal veya trabeküler kemikten oluşur. Trabeküler kemik iskelet kütesinin % 20'sini oluşturur, süngerimsidir ve kortikal kemiğe güç ve esneklik kazandırır.^{84,85} Trabeküler kemik başlıca uzun kemik sonlanmalarında ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur ve yağlı veya hemapoetik kemik iliği içinde birbirleriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşur. Kemik trabekülleri dıştaki kortikal tabakaya yüksek oranda dayanıklılık sağlayacak, kompressif ve torsiyone güçlere kemiğin direncini belirgin

olarak arttıracak şekilde düzenlenmişlerdir. Trabeküller stres çizgileri boyunca yerleşirler. Bunun sonucunda vertebra kalça ve topukta karakteristik trabekül dizilimleri izlenir. Kortikal kemik lamelleri ise konsantrik yerleşimlidir. Trabeküler kemiğin yüzey/hacim oranı kortikal kemikten 10 kat daha büyüktür. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan, bu aktivite trabeküler kemikte daha yüksektir. Bu da osteoporozun trabeküler kemikte daha erken ve daha hızlı olmasına yol açar.^{86,87}

Kemik yapım ve yıkım olayları yaşam boyu sürer. Büyüme metabolik aktivitenin kemik yapımı lehine olmasının sonucudur, buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Büyüme sadece gelişen iskelette olur ve büyüme plağı kapanınca durur. Büyüme ve gelişimini tamamlamış olgun bir yetişkin kemiğinde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan mekanik güçlere uyum sağlanabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olaylarının dengeli bir biçimde devam etmesi gerekir ve bu olaylar zincirine kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) adı verilir. Kemik rezorpsiyonu matriksin yıkımı ve minerallerin çözülmesidir. Formasyon ise matriksin yeniden sentezi ve mineralizasyonudur. Buna ‘‘Coupling’’ olayı denir.^{72,88-90}

Kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) kemiğin yapılanmasından farklıdır. Remodelling eski kemik dokusu yerine yenisinin yapımı ile sonuçlanan yaşam boyu devam eden hücresel olaylar zinciridir. Kemiğin yapılanması ise çocuk ve adölesan dönemde kemiklerin büyümesi olayıdır. Kemik yaşlanması ile ortaya çıkan mikrofraktürlerin tamiri için kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) şarttır.⁹¹

Kemik dokusu, kemik yapım ve yıkımından sorumlu olan ‘‘temel çok hücreli birim’’ (Basic Multicellular Unit-BMU) topluluğundan oluşur. Bu hücreler temel olarak osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir.

Osteoblastlar, hücre dışı matriksin sentezinden (tip 1 kollajen, proteoglikan ve glikoproteinler) ve kemik mineralizasyonundan sorumludur. Matriksin kollajen dışı proteinlerinin (osteonektin, osteokalsin, osteopontin, sialoproteinler, kemik morfojenik protein, prostoglandinler, kolajen inhibitörleri ve plazminojen aktivatörleri gibi) üretiminden sorumludur. Osteoblastlar, karakteristik olarak alkalin fosfataz enziminin zengindir. Bu hücreler paratiroid hormon reseptörlerini içerirken kalsitonin reseptörleri içermezler. Ayrıca çekirdeklerinde östrojen reseptörleri bulunur. Osteoblastlar osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenler.^{84,85}

Osteoklastlar, multinükleer hücrelerdir ve rezorpsiyondan sorumludurlar. Mononükleer fagositik hücre ailesinin bir üyesidir.^{84,85} Kemik yüzeyine yapışarak mineralize kemiği yıkar, asit ve lizozomal enzim salgılar. Rezorpsiyondan karbonik anhidraz, kollajenaz, asit hidrolaz, nötral hidrolaz ve katepsin gibi proteazlar sorumludur. Ayrıca tartarat dirençli asit fosfatazı da sentezler.^{84,88}

Osteositler, kemik hücreleri içinde sayıları en çok olan hücre grubunu oluştururlar. Osteoblastlar mineralize matriks içinde kaldıkça görünüşü ve işlevi değişir, daha az sekresyon yapmaya başlar ve ilerleyen dokunun gerisinde kalarak osteosit adını alır.^{84,85} Özellikle fiziki strese maruz kalan kemikte ilk etkilenen hücre grubu osteositlerdir. Osteositler osteoblastları, osteoblastlar da osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonu başlatılır.

2.2.1. Kemik Döngüsü ve Biyokimyasal Belirleyiciler

Son yıllarda kemik matriksin hücre içi ve hücre dışı komponentlerinin izolasyonu ve özelliklerinin saptanması kemik yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçlerin tanımlanması ile sonuçlanmıştır. Bunlar non-invazif, görece daha ucuz, doğru uygulandığında ve yorumlandığında metabolik kemik hastalıkların tanısında ve tedavi sonuçlarının takibinde yardımcı belirteçlerdir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri kemik yapım veya yıkım belirteçleri olarak ayrılırlar (Tablo 4 ve 5). Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin hiçbiri bir hastalığa özgül değildir, ancak altta yatan nedenden bağımsız olarak iskelet metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtabilir.⁹²⁻⁹⁵ Bazıları belirli bir kemik hastalığında hastalığı tayin etmede diğerlerinden daha duyarlı olabilir. Örneğin serum osteokalsini osteoporozdaki kemik değişikliklerini göstermede alkalin fosfatazdan daha duyarlı olduğu halde kemiğin Paget hastalığında tam tersidir.^{92,93} Bu belirteçlerden bazıları hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını yansıtabilir (örneğin idrar hidroksiprolini).

Tablo 4: Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

Biyokimyasal Belirteç	Kaynaklandığı Doku	Analitik Örnek/ Metod	Özellik
Total ALP	Kemik Karaciğer Barsak Böbrek Plasenta	Serum/ Kolorometrik	Hc membranın ekstraselüler yüzeyine yapışarak kemik mineralizasyonunda rol alır. Karaciğer ve bilyer hastalık yokluğunda kemik yapımı için spesifiktir
Kemik Spesifik ALP (BALP)	Kemik	Serum/Kolorometrik, Elektroforetik, IRMA, EIA	Hc membranın ekstraselüler yüzeyine yapışarak kemik mineralizasyonunda rol alır. Osteoblastların spesifik ürünüdür. Karbonhidrat yan zinciri kemik spesifitesini sağlar. Bazı ölçümlerde %20 kadar karaciğer izoenzimi ile çapraz reaksiyon verir.
Osteokalsin (OK)	Kemik Trombosit	Serum/RİA,ELİSA	Hidroksiapatit ile etkileşmeyi kolaylaştıran gamma karboksi glutamik asit, kalsiyum bağlayan aminoasit içerir. Osteoblastların spesifik ürünüdür. Kanda birçok immunreaktif formları vardır, bazıları kemik yıkımından kaynaklanabilir.
Prokollajen tip 1 karboksi terminal propeptidi (PICP)	Kemik Yumuşak doku Deri	Serum/RİA,ELİSA	Osteoblast ve fibroblastların proliferasyonunun spesifik ürünüdürler.
Prokollajen tip 1 amino terminal propeptidi (PINP)	Kemik Yumuşak doku Deri	Serum/RİA,ELİSA	Osteoblast ve fibroblastların proliferasyonunun spesifik ürünüdürler, kısmen kemik ekstraselüler matrikse katılır.

Kaynak: M.J.Seibel, Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 83-113.⁹⁵

2.2.1.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Total Alkalen Fosfataz (tALP), Alkali pH'da organik ve inorganik substratlardan bir fosforik ester bağı hidrolize eden enzimler topluluğudur ve hücre zarında lokalizedir. Plesantal, intestinal, germinal ve karaciğer-kemik-böbrek olmak üzere dört adet izoenzimi vardır. Dolaşımdaki ALP'in % 95'ini karaciğer-kemik-böbrekten salgılanan ALP oluşturur. ALP normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda kemik mineralizasyonu ve yapımı için iyi bir belirteçtir. Fizyolojik olarak çocukluk, adölesan ve yaşlılarda serum düzeyleri yükselir.

Kemik Spesifik ALP (bALP), ALP izoenzimlerinden biridir. Total ALP'nin yaklaşık % 50'sine katkı yapar.⁹⁵ Karaciğer-kemik-böbrek izoenzimi aynı gen lokusundan köken aldığı halde posttranslasyonel sializasyon ve glikolizasyonları farklıdır. bALP'in diğer izoenzimlerden farklı ölçümlerinin nedeni bu sializasyon ve glikolizasyondaki farktır.^{94,96}

Tablo 5: Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

Biyokimyasal Belirteç	Kaynaklandığı Doku	Analitik Örnek/ Metod	Özellik
Hidroksiprolin Total ve Dializabl (Hyp)	Kemik Kıkırdak Yumuşak doku Deri	İdrar/ Kolorometrik HPLC	Fibriller kollajenin tümünde ve kısmen kollajenöz proteinlerde bulunur, C1q ve elastin içerir. Matür ve yeni sentezlenmiş kollajende vardır, hem kollajen sentezi hem de doku yıkımı idrar Hyp'e katkıda bulunur.
Piridinolin (PYD)	Kemik Kıkırdak Tendon Kan damarları	İdrar/HPLC Serum/ELİSA	Sadece matür kollajende bulunur, kıkırdak ve kemikte en yüksek konsantrasyondadır, deride yoktur.
Deoksipiridinolin (DPD)	Kemik Dentin	İdrar/HPLC Serum/ELİSA	Sadece matür kollajende bulunur, kemikte en yüksek konsantrasyondadır, deride ve kıkırdakta yoktur.
Tip 1 Kollajen Telopeptid Karboksi Terminal Çapraz Bağı (CTX-MMP)	Kemik Deri	Serum/RİA	Tip 1 kollajende bulunur, muhtemelen en çok kemikten kaynaklanır, yeni sentezlenmiş kollajenden de kaynaklanabilir.
Tip 1 Kollajen Telopeptid Amino Terminal Çapraz Bağı (NTX-1)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar/ELİSA Serum/CLİA, RİA	Tip1 kollajen, en çok katkı kemikten gelir.
Tip 1 Kollajen Telopeptid Karboksi Terminal Çapraz Bağı (CTX-1)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar/ELİSA,RİA (α/β) Serum/RİA,ELİSA (sadece β)	Tip1 kollajen, en çok katkı muhtemelen kemikten gelir. Aspartilin β aspartile izomerizasyonu kollajen molekülünün yaşlanması ile oluşur.
Hidroksilisin glikozidaz	Kemik Yumuşak doku Deri Serum komplementleri	İdrar/HPLC	Kollajendeki hidroksilizin dokuya bağlı olarak çeşitli derecede bulunur. Glikozil-galaktozil hidroksilizin yumuşak doku kollajende, galaktozil hidroksilisin kemik kolljende yüksek oranda bulunur
Kemik sialoprotein (BSP)	Kemik Dentin Hipertrofik kıkırdak	Serum/RİA,ELİSA	Osteoblast ve osteoklast benzeri hücrelerce sentezlenen asidik ve fosforilize glikoprotein kemik ekstraselüler matrikse salınır.
Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRACP)	Kemik Kan	Plasma/Kolorometr,i RİA,ELİSA Serum/	Osteoklastik fonksiyon ile ilişkili görülmektedir Dokularda 6 izoenzimi vardır (osteoklast, eritrosit, trombosit). 5b bandı predominanttır. Enzim hem osteoklastın büzüşmüş zarında hem de rezorptif alanda saptanır.

Kaynak: M.J.Seibel, Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 83-113.⁹⁵

Mineralizasyon ve kemik yapımının göstergesidir. Ancak osteomalazi hastalarında mineralizasyondaki bozukluk nedeniyle, 1,25 (OH)2D3'ün anormal düzeylerinde veya tedavisinde yanıtıcı olabilir. Bu tür olaylarda bALP yerine prokollajen peptidlerin ölçümü daha iyi bir göstergedir.^{96,97}

Osteokalsin (OC), Diğer bir adı GLA protein olan kemik dokusuna spesifik, osteoblast, odontoblast ve kondroblastlar tarafından sentezlenen, γ -karboksi glutamik asit içeren, 49 aminoasitli, kemik matriksinin kollajen dışı bir proteindir. Kemik ekstraselüler matriksine gömülü olarak bulunur. Osteoblastik aktivitenin spesifik bir göstergesidir.⁹⁸ Sentezlenen molekülün % 10-25'i dolaşıma verilir. Dolaşıma katılan bu miktar kemik yapımını yansıtır. Diüurnal ritmi vardır, en yüksek değeri saat 04.00 sıralarında ulaşırken saat 17.00 sıralarında en düşük değerlere iner. Serum düzeyleri yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Puberte ve adölesan dönemde yüksek değerlerdir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir, kadınlarda 4. dekattan sonra artmaya başlar ancak erkeklerde sabit kalır. Kadınlardaki artışın nedeni postmenapozal dönemdeki östrojen azalmasıdır.⁹⁵⁻⁹⁷

Prokollajen Tip 1 Karboksi ve Amino-terminal Propeptid (PICP, PINP), yeni yapılmış tip 1 kollajenin spesifik ekstraselüler bir endoproteinaz tarafından bölünmesi ile oluşurlar. Tip 1 kollajenin sentez hızının ve kemik yapımının kollajen fazının bir göstergesi olarak kabul edilirler.^{91,92,95} Çeşitli yumuşak dokular tarafından salgılanması kemiğe spesifik olmadığını düşündürmektedir. Diüurnal ritme sahiptir, sabaha doğru pik yapar, yiyecek alımından etkilenmez. Yeni doğan, puberte, postmenapozal dönemde ve Paget hastalığında artar.

2.2.1.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

Hidroksiprolin (Hyp), kollajen sentezinin posttranslasyonel modifikasyonu evresinde intraselüler olarak oluşur. Hyp kollajenin amino asit içeriğinin % 12-14'ünü oluşturur. Yaklaşık % 90'ı kemik kollajenin, geri kalanı ise deri ve diğer bazı dokulardaki kollajenin yıkılmasından açığa çıkar. İdrarla atılan miktarı total miktarının % 10'udur.^{91,95,96} Yiyecek olarak alınan kollajenden zengin gıdalardan etkilendiğinden örnek alınmadan 24 saat önce kollajenden kısıtlı diyet uygulanmalıdır. İdrar Hyp vücuttaki tüm kollajenin sentez ve yıkımını yansıtmaması ve düşük spesifikite göstermesinden dolayı yerini daha spesifik yıkım belirteçlerine bırakmıştır.⁹⁵

Galaktozil hidroksilizin (GHL) ve glukozil-galaktozil hidroksilizin (GGHL), Her ikisinde prokollajen sentezi evresinde sentezlenirler. GHL çoğunlukla kemik kollajeninde bulunurken GGHL deri kollajeninde daha yoğun bulunur. Her iki bileşikte vücutta metabolize olmazlar ve diyetteki kollajenin katkısı daha azdır. GHL'nin diğer yıkım belirteçleri ile iyi korelasyon göstermesine karşın direk immunoassayin olmaması rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Kollajen Çapraz Bağları: Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD), kemik dokusunun ana çapraz bağlarıdır ancak deri hariç tüm ana konnektif dokudaki tip 1, 2, ve 3 kollajenlerin olgun çapraz bağlarının stabilizatörleri olarak davranırlar. PYD dokuların çoğunda bulunurken, DYP daha ziyade kemikte bulunur ve kemiğe daha spesifik bir belirteç olduğu düşünülür. PYD ve DPD idrar düzeyleri osteoporoz, Paget hastalığı, malign hiperkalsemi, osteomalazi ve hiperparatiroidizm gibi hastalıkların yanı sıra çocuklarda ve menapozda artar, östrojen tedavisi ve hipoparatiroidizmde azalır.⁹⁹⁻¹⁰² İdrarla atılmadan önce metabolize olmamaları ve barsaktan emilmemeleri nedeniyle yiyeceklerden etkilenmezler. Sirkadian ritm gösterirler, gece pik yaparlarken sabah 08.00-11.00 arası düşmeye başlar, öğleden sonra en düşük düzeye ulaşırlar. 24 saatlik idrar veya anlık idrarda ölçüm yapılabilir, sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltilir.

Tip 1 Kollajenin N-Telopeptit ve C-Telopeptit Çapraz Bağ Yıkım Ürünleri [NTX-1, β -Crosslab (β CTX-1)], Kollajen molekülünün çapraz bağları amino ve karboksiterminal telopeptit denilen bölgesindedir. Sadece yeni üretilen kollajenden köken alırlar. NTX-1 kemiğe daha spesifiktir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum ve idrar düzeyleri artar. Diüurnal ritm vardır. Postmenapozal kadınlarda NTX-1 ile PYD paralellik gösterir. CTX-1 gıdalardan ve böbrek fonksiyonlarından etkilenir.^{96,102-104}

Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP), lizozomal kaynaklı bir enzimdir. Beş izoformu vardır: prostat, dalak, trombosit, eritrosit ve makrofajlarda bulunur. Bu izoformlardan izoform 5 dışındakiler tartarat ile inhibe edilir. Bu yüzden bu forma tartarat dirençli asit fosfataz denilmiştir. TRAP'ın iki alt grubu vardır: sialik asit içeren bant 5a ve sialik asit içermeyen 5 b. Bant 5b alt grubu kemikte osteoklastlarca sentezlenir ve salınır, yiyeceklerden etkilenmez. Osteoporoz, Paget hastalığı, multipl myelom ve kemik metastatik hastalıklarında serum düzeyleri artar.^{105,106}

Kemik Sialoproteini (BSP), Osteoblast ve belirli osteoklastik hücre hatlarıncı sentezlenir ve kemik mineralizasyonu ile hücre-matriks etkileşmesinde önemli rolü vardır.⁹⁵

Kemik yıkımına spesifiktir. Puberte, menapoz sonrası, osteoporoz, hiperparatiroidi, Paget hastalığı, multipl myelom ve metastatik kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar.^{95,99}

Deneysel, prelinik ve klinik çalışmalar, çeşitli etkenlere kemiğin cevabını değerlendirmede kemiğin yapım ve yıkım belirteçlerinin değerli araçlar olduğunu göstermiştir. Örneğin ooferektomi, eksersiz, immobilizasyon, alkolizm, sigara içmek, vitamin D yetersizliği, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik açlık, hipertiroidi ve glukokortikoidlerin farmakolojik etkilerinin kemik metabolizması üzerindeki değişiklikleri kemik yapım ve yıkım belirteçleri yansıtabilmektedir.¹⁰⁷⁻¹¹⁷

Kemik kitlesi kemik kırık riskini değerlendirmede tek belirleyici değildir. Postmenapozal kadınlarda idrar deoksipiridinolin artışı ve serum osteokalsin azalışının kırık riskini tahmin etmede önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir.¹¹⁸ Osteoporoz tedavisinin takibinde de kemik döngü belirteçlerinin tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olduğunu gösterilmiştir.¹¹⁹⁻¹²³ Bu çalışmalar genellikle postmenapozal kadınlarda yapılmış olup genellikle kemik yıkım belirteçlerinde tedavi ile idrar düzeylerinde bazale göre azalma saptanmıştır. Bu azalmanın kemik dansitesinde artış ve kırık riskinde azalış ile korale olduğu gösterilmiştir.

2.3 OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kitlesindeki azalma veya kemiğin yapısındaki bozulma sonucunda ortaya çıkan ve kırık riskinde artış ile sonuçlanan sistemik bir hastalıktır.^{11,124-126} Osteoporoz normal yaşlanma süreci içerisinde kemikte oluşan kayıplara bağlı primer olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilir¹²⁸(Tablo 6).

Sekonder osteoporoz mekanizmaları altta yatan hastalığa bağlı olarak önemli değişiklikler gösterebilmekle birlikte hepsinde temel nokta yapım, yıkım, ya da her iki süreci birden etkilemeleridir. Kemik döngüsü hızını artıran hastalıklar bunu sıklıkla rezorbsiyonu artırarak gerçekleştirirler, ama glukokortikoid fazlalığı ve diyabet gibi hastalıklarda sıklıkla kemik yapımının inhibisyonu söz konusudur. Yıkım üzerinde de etkileri olabilir ama genellikle minimal düzeydedir.^{125,128}

Tablo 6: Çocuklarda Düşük KMD nedenleri

Primer kas-iskelet bozuklukları	Kronik Hastalıklar
Juvenil Osteoporoz (idyopatik)	Kistik fibrozis
Osteogenesis imperfecta	Lösemi
Ehler Danlos	Talasemia
Marfan Sendromu	Orak hücreli anemi
Homosistinüri	Anoreksia Nevroza
Hiperkalsiüri	Bayan atlet (amenoreli)
Endokrin Bozukluklar	İnflamatuvar barsak hastalığı
Hipogonadizm	Çölyak hastalığı
Büyüme Hormon eksikliği	SLE
Turner Sendromu	Nöromuskuler Hastalıklar
Hipertiroidizm	Serebral Palsi
Juvenil Diabetes Mellitus	Musküler distrofi
Hiperparatiroidizm	Parapleji
İatrojenik	
Glukokortikoidler/Antikonvülsanlar/Metotraksat/Siklosporin	

Kaynak: Bogunovic L et al. Curr Opin Pediatr, 2009.¹²⁸

Osteoporoz sıklıkla erişkin hastalığı olarak tanımlanmakta ise de, doğru tanımlama; “sonuçları erişkin hayatta ortaya çıkan çocukluk çağı hastalığı” şeklinde olmalıdır.¹² Bunun nedeni, osteoporoz patogenezinde “Zirve kemik kitlesi kazanımı” kavramının önemli yer tutmasıdır. “Zirve kemik kitlesi” normal büyüme neticesinde kemik kitlesinde erişilen en üst nokta olarak tanımlanır.^{10,74} Erişkin yaşlarda herhangi bir zamanda ölçülen kemik kitlesini belirleyen iki faktörden bir tanesi zirve kemik kitlesi, diğeri de zirve kemik kitlesi kazanımından sonra gerçekleşmiş olan yapım/yıkım dengesidir.^{10,11,74}

Bu noktada, zirve kemik kitlesi kazanımının ne zaman gerçekleştiği gündeme gelmektedir. Çalışmalarda elde edilen ortak sonuç, kemik kitlesi kazanımının çocukluk çağı boyunca puberteye kadar lineer bir ilerleme gösterdiği, prepubertal yaşlarda cinsiyetin önemli olmadığı, puberte sırasında cinse bağlı değişkenlik göstermekle birlikte hızla artarak onlu

yaşların sonlarında “Zirve kemik kitlesi” ne ulaşıp kemik kazanım hızının durduğudur.^{10,12,75,129} Bu yaşlardan sonra femur boynu, Wards üçgeni ve trokanterden ölçülen kemik dansite ve kemik kitle değerleri yavaş ancak sabit bir şekilde düşer. Vertebrada ise 27 yaşına kadar istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düzeyde artış devam eder ve daha sonra hızla düşer. Puberte sırasındaki kazanımın toplam kemik kitlesinin % 37’ si gibi yüksek oranda gerçekleştiği görülmüştür.¹⁰ Kemik mineral kitlesi (KMK) ölçümlerinde ulaşılan en üst noktanın %96’ sı, kemik mineral dansitesi (KMD) için ise % 97,4’ü 18 yaşına kadar kazanılmıştır ve bu yaştan sonra kazanılan değerler her iki ölçüm için de istatistiksel olarak anlamsızdır.^{10,12,75,129} Zirve kemik kitlesine ulaşılan yaşın 18’den daha büyük olduğunu gösteren çalışmalarda sınır yaş olarak 25 ve 27 yaş gösterilmektedir.^{11,12}

2.3.1. Kemik Kitesini Ölçmek

Kemik kitlesi kemiğin üç boyutlu ölçüsü, mineral içeriği ve elastisite gibi özellikleri ile tanımlanır. Kemik mineralizasyonu kemik yapım ve yıkımının histomorfometrik analizi ve kemik biyopsisi ile ölçülebilir.^{75,131} Bu yöntem invazif bir girişim olduğundan genellikle araştırma amaçlı veya kemik yapım/yıkımı hakkında non-invazif yöntemlerle net bilgi sağlanamayan osteogenezis imperfecta, fibröz displazi gibi hastalıklarla sınırlıdır.

Kemik mineralizasyonunu ölçebilen non-invazif metodlar: direkt grafiler (sınırlı değere sahiptir), radyografik absorpsiyometri veya fotodansitometri, single-foton veya single x-ray absorpsiyometri, dual foton veya dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DXA), spinal ve periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrasonografi, kantitatif magnetik rezonans ve magnetik rezonans mikroskopidir. Günümüzde nispeten düşük radyasyon dozu (5-10 μ Sv), kolay kullanımı ve infanlara uygulanabilmeleri, hızlı (tüm vücut taraması yaklaşık 4 dakika), doğru ve tekrarlanabilir özelliğinden dolayı kemik mineralizasyonunu değerlendirmek için genellikle DXA kullanılmaktadır.¹³¹

DXA yöntemi sonucunda elde edilen veriler KMK(gr), kemik mineral içeriği(gr/cm), KMD(gr/cm²) ve kemik hacim dansitesi(gr/cm³) şeklindedir. Bunlar içerisinde en çok kabul göreni KMD’ dir. Osteoporoz ve osteopeni tanımlanırken verilerin T ve Z skoruna dönüştürülmüş halleri kullanılmalıdır.^{11,132}

$$\text{Z Skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMD-Yaş ve cinse uygun KMD ortalaması}}{\text{Yaş ve cinse uygun KMD standard deviasyonu(SD)}}$$

$$\text{T Skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMD-Zirve kemik kitlesine ulaşmış adölesanların KMD ortalaması}}{\text{Zirve kemik kitlesine ulaşmış adölesanların KMD SD}}$$

DXA ile total vücut KMD, lumber vertebra ve femoral KMD çocukluk çağında kemik kitlesini değerlendirmek için en çok ölçülen bölgelerdir. Bilgiler sıklıkla KMD Z-skor olarak raporlanır. KMD Z-skor aynı yaş ve cins için oluşturulmuş ortalama ve standart deviasyona göre hesaplanır. Yetişkinler için ise 20-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerden oluşturulmuş zirve kemik kitlesini yansıtan T-skor kullanılır. Yeni doğan ve infantlarda kemik mineralizasyonunu değerlendirmek için tüm vücut kemik mineral konsantrasyonu (KMK) önerilmektedir. Keza çocuk ve adölesanlar için de tüm vücut kemik mineral konsantrasyonu bölgesel ölçümlerden daha doğru ve güvenilirdir.¹³¹

Lomber vertebra KMD'si kız ve erkek çocuklarda 3 yaşından 15 yaşına kadar yaklaşık iki kat artar. Pubertede femoral boyun KMD'si yaklaşık 1,5 kat artış gösterir. Pik KMD ve KMK'ye her iki cinste 18-20 yaşlarında ulaşılır. Oniki yaşından önce menarş gören kız çocuklarında 14 yaşından sonra görenlere göre daha büyük pik KMD değerleri gözlenir. Benzer şekilde geç puberteye girmiş erişkin erkeklerde de normal zamanda puberte başlamış olanlara göre daha düşük lomber vertebra KMD değerleri saptanmıştır.¹³¹

Çocukluk çağı için osteopeni ve osteoporoz sınır değerleri konusunda fikir birliği yoktur. Bu nedenle son zamanlara kadar halen erişkinler için belirlenmiş olan değerler çocuklar için de kabul edilmiştir. Z veya T skoru -1 ile -2,5 arasında ise osteopeni, <-2,5 ise osteoporozdan söz edilir. Formüllerden de anlaşılacağı gibi, ölçümü yapılacak birey zirve kemik kitlesine ulaşacak yaşta değilse T skorları kullanılmaz.^{131,132}

Genellikle yaş ve cinse göre oluşturulmuş standartlardan -2 SDS altında olanlar anormal düşük kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü erişkinlerde DXA ile saptanan KMD değerlerine göre 4 evreli tanısal sınıflama önermiştir:

1. **Normal**, T-skor -1 SD'dan daha düşük olmayan KMD
2. **Osteopeni**, T-skor -1 SD ile -2,5 SD arasında olan KMD
3. **Osteoporoz**, T-skor -2,5 SD'dan daha düşük KMD
4. **Yerleşmiş veya ciddi osteoporoz**, -2,5 SD'dan daha düşük KMD ve eşlik eden bir veya daha fazla vertebra kırığı

Ancak The International Society for Clinical Densitometri (ISCD) 'nin 2007 yılında yaptığı toplantı sonrası bir konsensus raporu hazırladı.¹³³⁻¹³⁵ Bu rapora göre çocuk ve adolesanlarda DXA yorumlanması için önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler;

DXA raporlarında T-skoru bulunmamalı

DXA raporlarında osteopeni terimi kullanılmamalı

Kırık öyküsü olmayan hastalarda osteoporoz terimi kullanılmamalı ve

KMD Z-skoru $\leq -2,0$ olanlarda "kronolojik yaşa göre düşük kemik kitlesi" terimi tercih edilmeli şeklindedir.

2.4 DİYABET VE KEMİK METABOLİZMASI

Diyabetin kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu, 1920' lerde tip 1 diyabetli çocuklarda azalmış iskelet kitlesinin gösterilmesi ile ortaya konmuş, 1934' de Joslin tarafından diyabete bağlı vertebra kırıkları rapor edilmiştir. 1952' de postmortem incelemelerde diyabetik hastalarda osteoporozun çok daha şiddetli görüldüğü saptanmıştır. Sonraki yıllarda gelişen teknoloji ve KMD ölçümleri ile konunun üzerine daha çok durulmuş ve nihayet foton absorpsiyometri metodunun tanımlanması sayesinde daha doğru sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.¹³⁶

Son zamanlardaki çalışmaların çoğunda tip 1 diyabet ile azalmış KMD arasındaki ilişki erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da doğrulanmıştır.^{5,7,137} Tip 1 diyabette hem vertebra hem de femur boynunda dansite azalışı görülmektedir. DXA ile tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 50-60'ında osteopeni, % 14-20'sinde osteoporoz saptanmıştır.^{5-8,138,139} Ancak iki büyük pediatrik yaş grubu tip 1 diyabetli hasta grubunu içeren çalışmada diyabetin KMD üzerinde herhangi bir etkisini gözlememişler.¹³⁹

Tip 2 diyabetli hastalarda DXA ile yapılan çalışmalarda diyabeti olmayan benzer yaştakilerle göre artmış KMD bulundu.^{5,7,8,137} Ancak tip 2 diyabetli hastalarda da, tip 1 diyabetli hastalar kadar olmasa da artmış bir kırık riski vardır. Tip 2 diyabetli hastalarda KMD artışının düşmelere bağlı kırık riskinden koruyucu bir mekanizma olabileceği savunulmuştur.⁵

Erişkinlerde ve nispeten genç yaşlarda diyabet gruplarında yapılan çalışmalarda da ölçüm yöntemi ve ölçümü yapılan bölgeye göre değişik düzeyde etkilenimler bildirilmektedir. Radius ölçümleri sıklıkla normal; femur, vertebra ve total vücut ölçümleri sıklıkla düşük olarak rapor edilmektedir.^{3,140-144} Yine bu yaş grubunda osteopeni ve osteoporoz prevalansının kontrol gruplarına göre yüksek olduğu dikkat çekmektedir.^{72,138,143,145}

Çocuklarda radyogrammetri metoduyla elde edilen verilerin hemen tümünde tip 1 diyabetin kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilediği, bu olumsuzluğun olguların % 9,5-25' inde 2 SD' un altında değerlere ulaştığı bildirilmiştir.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Radius ölçümlerinde SPA veya DPA ile KMK değerleri düşük bulunurken DXA ile KMD normal sınırlarda tespit edilmiştir.¹⁵⁰ Kantitatif CT ile tibianın kortikal kısmı normal, trabeküler kısmında ise mineralizasyonda azalma mevcuttur.^{151,153} Femurdan DXA ile yapılan ölçümlerde bazı çalışmalarda düşüklük tespit edilmiş, bazı çalışmalarda kontrollerle fark bulunmamıştır.^{151,153} Trabeküler kemiğin ağırlıklı olduğu ve bu nedenle çocukluk yaş grubunu daha iyi yansıtması beklenen vertebra ölçümlerinden elde edilen veriler çelişkilidir. DPA, DXA veya kantitatif CT ile yapılan ölçümlerin yaklaşık yarısı düşüklük tespit ederken, diğer yarısı kontrollerle benzer değerlere ulaşmıştır.^{151,154,155-160} Total vücut kemik kitlesi ölçülen çalışmalarda da normal ve düşük değerler bildirilmektedir.¹⁵¹

Histomorfometrik çalışmalar genellikle hayvan çalışmaları şeklinde olup çoğunda diyabette kemik yapımının azaldığı, yıkımının ise değişmediği sonucuna varılmıştır. Ratlarda kemik boyutları, trabeküler kemik yüzey alanı, osteoblast sayısı, kollajen sentez hızı, osteoid dokusu, mineral birikim hızı, mineralize olmuş yüzey alanı azalmış, bununla beraber osteoklast yüzeylerinin ve kemik rezorbsiyon hızının değişmediği gösterilmiştir.^{161,162}

Çocuklarda kemik yapım ve yıkım göstergelerinin ölçüldüğü çalışmalarda çoğunlukla tip 1 diyabette kemik yapımının azaldığı gösterilmiştir.^{6,150} Yıkım konusunda ise değişmemiş ya da artmış olduğunu bildiren çalışmalar eşit ağırlıktadır.^{147,160}

2.5 SİSTATİN-C

Sistatin-C, gamma trace veya post gamma globulin olarak adlandırılan düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. İki köprüsü içeren, 120 amino asitten oluşmuş, tek bir polipeptite sahip non-glikolize temel bir proteindir.¹⁶⁴⁻¹⁶⁹ Sistatin-C düşük molekül ağırlıklı bir molekül (13.4 kDa) olup vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilir. Geni 20. kromozomda (20p11.2) bulunur, uzunluğu 7,3 kb olup üç ekson içerir. Sisitatin-C geninin ve prometer şeklinin ortaya çıkarılması ile bu genin house-keeping tipinde bir gen olduğu ve bu yüzden hücrelerin bir çoğu tarafından sabit bir üretim hızı ile üretildiği gözlenmiştir.^{163,168,169} Bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlarda bulunup seminal ve beyin-omurilik sıvısında en yüksek konsantrasyonda bulunur. Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz reaktanı değildir.¹⁶⁹

İlk olarak 1961 yılında Clausen tarafından insan beyin-omurilik sıvısında “serebrospinal sıvı spesifik protein” olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Butler ve Flynn tarafından proteinürili hastaların idrarında “post gamma globulin” olarak adlandırılan protein tarif edilmiştir. Hochwalc ve Thorbecke tarafından 1962 yılında kanda, plazmada, plevral sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde bu proteinin varlığı araştırılmış ve gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak adlandırılmıştır. Son 20 yılda ise postgamma globulin ve gamma trace adlandırılmaları yerine Sistatin-C olarak kullanılmaktadır.¹⁷⁰

Sistatin-C sistein proteinazları inhibe eder. Sistein proteinazların interaktif yan zincirinin ARG8, LEU9, VAL10, TRP106 bölgesine direkt olarak mutajenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu sistatin ailesine aittir (Tablo7). Birinci alt grupta yer alan sistatinler hücre içi, ikinci alt gruptakiler hücre dışı ve üçüncü alt gruptakiler intravasküler yerleşimlidir. Sistatin-C aile II'in bir üyesidir ve sinyal peptidi olarak preprotein olarak sentezlenir.¹⁶⁹

Tablo 7: İnsan Sistein Proteinaz İnhibitörleri

1. Grup I
 - Sistatin A
 - Sistatin B
2. Grup II
 - Sistatin C
 - Sistatin D
 - Sistatin S
 - Sistatin SU/SN
 - Sistatin SA
3. Grup III
 - Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK)
 - Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)

Sistatin-C'in sabit üretim hızı, serum düzeyinin stabil olması, moleküler ağırlığının düşük olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmesi, tubuluslardan tamamen katabolize olması ve tubuluslardan sekrete edilmemesi GFR tayininde iyi bir molekül olabileceğini göstermektedir.¹⁶³ GFR tayini için araştırılan düşük moleküllü proteinlere göre GFR ile yakın korelasyon göstermiştir. Serum düzeyi glomerüler aktiviteye bağlıdır. Serum kreatinin değeri ve kreatin klirensi ile anlamlı olarak korelasyon gösterir. Kreatin klirensi saptanmayan durumlarda serum sistatin-C değeri kullanılabilir.¹⁶³

Sistatin-C kemik rezorpsiyonunu sağlayan en önemli proteolitik lizozomal enzimler olan sistein proteinazları inhibe ederek kemik rezorpsiyonu önler. Bunu Howship lakunada organik matriksin yıkımını inhibe ederek sağlar. Fare modellerinde rekombinant insan sistatin-C'nin osteoklastogenezisi inhibe ederken osteoklast aktiviteyi etkilemediği, ancak wilde tip sistatin-C'nin her iki etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁸

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1994-2008 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrin ve Metabolizma Bilim dalında tip 1 DM tanısıyla izlenen 66 hasta ile 2008 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 29 Sağlıklı çocuk alındı.

Hasta grubu 5 yıl ve üstünde tip 1 DM tanısıyla izlenen kişilerden oluşturuldu. Tüm hastaların demografik verileri kaydedildi. Ağırlık (kg), boy (cm), ölçümleri, vücut kitle indeksleri [(ağırlık (kg)/boy(cm²)], son vizitteki HbA1c, aldığı insülin dozları kaydedildi. Çölyak hastalığı ve hipotiroidi birlikteliği araştırıldı. Kronik komplikasyonlar için mikroalbumin düzeyi, göz konsültasyonu ve nöropatik yakınması olanlardan EMG yapıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan kan ve idrar örnekleri alınmadan önce denek bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı (Şekil 2). Kan örneği saat 8.00-10.00 arasında istirahat halinde iken alındı ve 5000/dk devirli santrifüjde 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Alınan serumlar -20°C'de analiz yapıncaya kadar saklandı. İdrar örnekleri 24 saatlik idrar toplanarak elde edildi. 24 saatlik idrarda hidrokspirolin, piridinolin ve deoksipiridinolin için 10 cc idrar alınarak -20°C'de analiz yapıncaya kadar saklandı. Geri kalan idrarda aynı gün içinde idrar volümü, kreatinin ve mikroalbumin çalışıldı.

HbA1c ölçümü HPLC yöntemi ile, total kalsiyum, kreatinin, fosfor ve ALP düzeyleri kolorimetrik/fotometrik yöntemler ile yapıldı. Serum Osteokalsin ve β -CTX ölçümü, Roche Hitachi Modular E-170 otoanalizatöründe Elektrochemiluminescence immunassay (ECLIA) yöntemi ile, serum sistatin-C ölçümü Particle Enhanced Nephelometric immunassay (PENIA) yöntemi ile yapıldı.

Serum bALP ölçümü Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd) tarafından üretilen Ostase BAP Immunoenzymetric Assay kiti ile Monoclonal Antibody Immunoenzymetric Assay yöntemi ile yapıldı.

İdrar kreatinin ölçümü Roche Hitachi Cobas Integra 800 otoanalizöründe, deproteinizasyonsuz kinetik Jaffe yöntemi ile yapıldı. Piridinolin ve Deoksipiridinolin

ölçümü, Hawlett Packard Agilent 1100 HPLC cihazında HPLC yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltildi. İdrar Hidroksiprolin ölçümü colorimetric determination yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltildi.

KMD ölçümleri DXA metoduyla (Hologic QDR-4500, USA) ön-arka L1-L4 vertebra ve femur boynu bölgesi ortalaması alınarak yapıldı. Sonuçlar gr/cm^2 (KMD) ve bu değerlerin yaşa göre uyarlanmış Z skoru (KMD Z-skoru) şeklinde alındı. Hasta grubunun KMD değerleri Darcan ve arkadaşları¹⁷¹ tarafından yapılmış olan Türkiye'deki sağlıklı çocukların KMD verileri kullanılarak KMD Z-skorumları tekrar hesaplandı. KMD Z-skoru -1 ile -2.5 arasında ise osteopeni, <-2.5 ise osteoporoz olarak tanımlandı.^{11,12} Aynı veriler ISCD tarafından çocukluk çağı kemik dansitometrisinin değerlendirilmesine yönelik 2007 yılında yaptığı önerilere göre tekrar değerlendirildi.¹³³⁻¹³⁵ Bu önerilere göre ≤ -2.0 olanlar osteopeni, bu değerle birlikte kırık öyküsü olanlar osteoporoz olarak tanımlandı. Kontrol grubunda DXA ile KMD ölçümleri yapılmadı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket program kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistik değerleri için ortalama ve standart sapma değeri, kesikli değişkenler için ise medyan değerleri kullanıldı. Kesikli (cinsiyet, puberte, nöropati vb.) değişkenlerin çarpaz tablo analizleri için Khi-Kare testi uygulandı. Yaş, hastalık süresi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında Student-t testi, kesikli değişkenler için ise non-parametrik analizlerden Mann-Whitney testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalarda ANOVA ve önemli farklılıklar için bunu takip eden post hoc testlerden Dunnet testi uygulandı. Korelasyonlar için Pearson Korelasyon katsayısı yöntemi kullanıldı. Analizlerde hipotez çift yönlü olup, $p < 0.05$ olma durumunda fark önemli kabul edildi.

Ç.Ü.T.F. ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLGİLENDİRME ve RIZA FORMU

Prof. Dr. Bilgin Yüksel yönetiminde, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri Özbek tarafından yan dal uzmanlık tez çalışması olarak sürdürülen araştırmamız çerçevesinde tip 1 diyabetes mellitus'lu çocuklarda serum sistatin c düzeyinin kemik metabolizması ile ilişkisinin saptanması amaçlanmaktadır.

Çalışmamız çerçevesinde Ç.Ü.T.F. Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma-Endokrinoloji polikliniğine takip edilen tip1 diyabetes mellitüsli ve sağlam çocuklardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerden alınan kan ve örneklerinden ek bir takım incelemeler yapılacak ve BMD ile batın ultrasonları çekilecektir.

Sonuçlar sadece bilimsel amaçla kullanılacak, çocuğunuzun kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Çalışma bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamakta olup, çocuğunuza kısa vadede doğrudan bir yarar sağlamayacaktır. Ek incelemeler için parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya çocuğunuzun katılmamasını istemeye hakkınız bulunmaktadır, bu hakkı kullanmanız halinde çocuğunuzun tedavisi aksamadan devam edecektir. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Çeşitli incelemeler için çocuğunuzdan alınmış olan kanın bir bölümünün araştırmamızda kullanılmasını kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız.

<p>YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE ÇOCUĞUMUN KAN VE İDRARINDA İNCELEME YAPILMASINI KABUL EDİYORUM.</p> <p>TARİH</p> <p>AD-SOYADI</p>	<p>YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE ÇOCUĞUMUN KAN VE İDRARINDA İNCELEME YAPILMASINI KABUL EDİYORUM.</p> <p>TARİH</p> <p>AD-SOYADI</p>
--	--

Şekil 2: Aileler için bilgilendirme ve onam formu



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
3	04.03.2008

KARAR No 3- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Metabolizma ve Endokrinoloji Bilim Dalı'nda, Prof. Dr. Bilgin Yüksel yönetiminde, Uzm. Dr. Mehmet Nuri Özbek tarafından yan dal uzmanlık tez çalışması olarak yürütülmesi öngörülen, "Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu çocuklarda serum sistain c düzeyinin renal fonksiyon ve kemik metabolizması ile ilişkisi" başlıklı proje, araştırma etiği yönünden değerlendirildi; toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

Prof. Dr. İter Uzel
Etik Kurulu Başkanı

Toplantıya Katılmadı

Prof. Dr. Yurdanur Kılıncı
Etik Kurulu Üyesi

Prof. Dr. Ayhan Usal
Etik Kurulu Üyesi

Prof. Dr. Behman Alper
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı

Prof. Dr. Neslihan Seyrek
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Sireyya Soyupak
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Mehmet Kamalpaş
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı

Yar. Doç. Dr. Ersin Akpınar
Etik Kurulu Üyesi

Aİ. Öğr. Dr. Şahmus Ölmec
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Nuriye Kabukçu
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı

Öğrenci Temsilcisi Cem Bağcıoğlu
Etik Kurulu Üyesi

Şekil 3: Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulu onayı

4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol grubunun demografik özellikleri ve bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya 66 tip 1 diyabetli çocuk ile 29 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların yaşları $14,13 \pm 3,06$ iken kontrol grubunun yaşları $12,81 \pm 3,11$ idi ve aralarında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p > 0,05$). Benzer şekilde hasta grubu ile kontrol grubu arasında antropometrik ölçüler (VKİ ve boy SDS) yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 8). Hasta grubunda serum kreatinin düzeyinde, sağlıklı çocuk grubunda ise serum β -CTx düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler saptandı (sırasıyla $p = 0,003$, $p = 0,001$). Bunun dışındaki biyokimyasal kemik belirteçlerinde her iki grup arasında belirgin bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

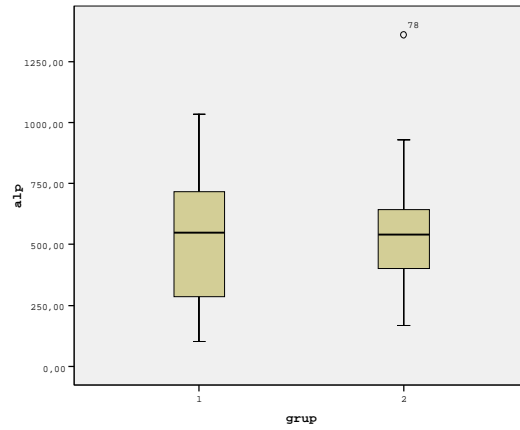
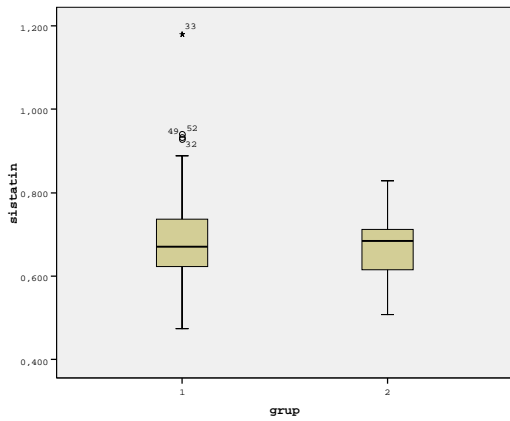
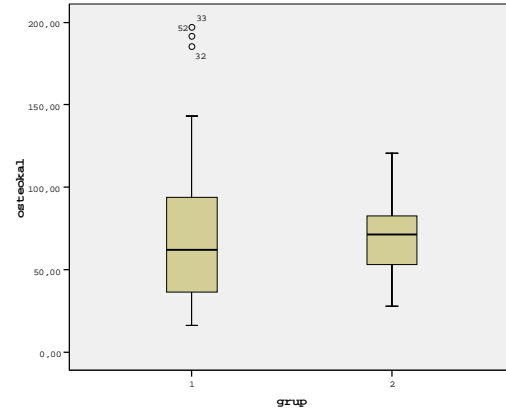
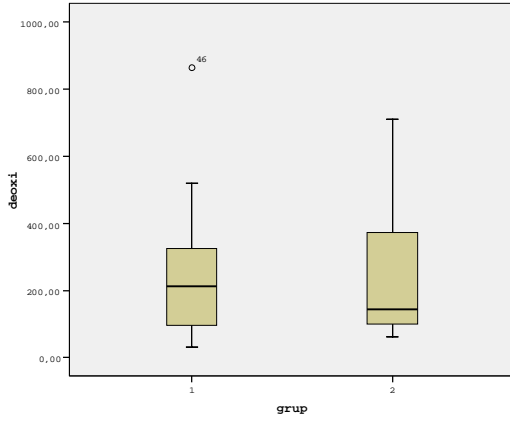
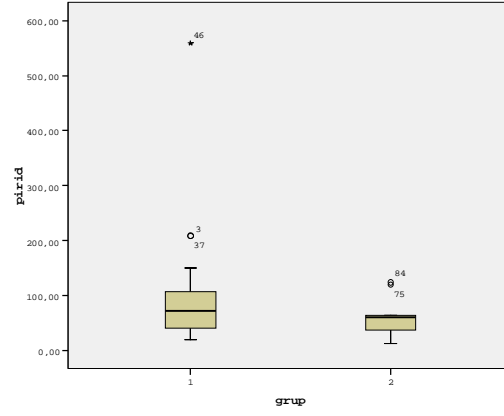
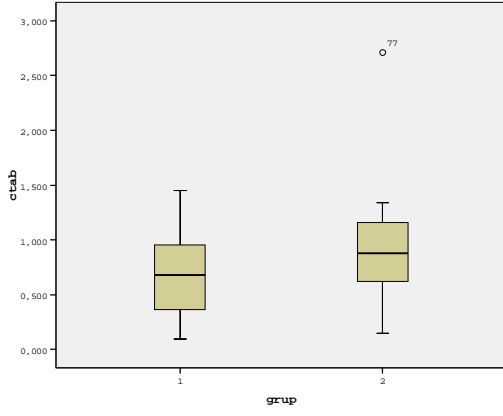
Hastaların 21 (% 31,8)'nin ebeveynleri birbirleri ile akraba idi, aile üyelerinden en az birinde diyabetli bir kişi bulunanların oranı ise % 53 olduğu saptandı. Bu hastaların ancak 10'unun ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi vardı. Aile üyelerinde diyabetli kişi bulunan hastalardan beşinde en az bir kardeşte tip 1 diyabetli bir kişi vardı ve bu hastaların sadece birinde anne-baba arasında akrabalık bulunuyordu.

Hastaların 35 (% 53)'ü kız geri kalan 31 (% 47)'i ise erkek idi. Erkek hastaların boy SDS'leri kızlara göre daha düşük, serum ALP düzeyleri ise daha yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Kız ve erkek hastaların yaş, hastalık süresi, VKİ, HbA1c oranı ve aldıkları insülin dozları benzerdi. Erkek hastalarda osteoblastik aktiviteyi gösteren belirteçler (serum ALP, bALP, osteokalsin) ile osteoklastik aktiviteyi yansıtan belirteçler (serum β -CTx, idrar deoksipiridinolin, piridinolin ve hidrokspiridinolin) kızlara göre daha yüksek bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 9). Erkek hastalarda lomber vertebra ile femur boynu bölgesi KMD değerleri belirgin yüksek bulunmasına karşın KMD Z-skoru oranları her iki cinsten de benzerdi.

Lomber vertebra bölgesi ölçümlerine göre osteopenik olan 22 hastanın 13'ü, osteoporotik olan 9 hastanın 4'ü erkekti. Femur boynu bölgesi ölçümlerinde ise osteopenik olan 16 hastanın yarısı erkek iken osteoporotik olan 8 hastanın ise sadece biri erkekti.

Tablo 8: Hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta (n=66)	Kontrol (n=29)	t	P
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	değeri	değeri
Yaş (yıl)	14,13±3,06	12,81±3,11	1,91	0,06
Boy SDS (yıl)	-0,75±1,30	-0,59±1,11	-0,47	0,63
VKi	19,77±3,02	20,42±3,41	-0,86	0,39
Serum Kreatin (mg/dl)	0,60±0,13	0,48±0,14	3,58	0,001
idrar Kreatin (g/L)	9,43±17,45	6,53±5,28	0,58	0,55
Kalsiyum (mg/dl)	10,05±0,45	9,91±0,25	1,46	0,14
Fosfor (mg/dl)	4,48±0,80	4,70±0,80	-1,13	0,25
ALP (mg/dl)	523,4±243,9	552,5±267,3	-0,48	0,62
bALP (µg/L)	117,4±65,0	115,4±61,2	0,12	0,89
Osteokalsin (ng/ml)	68,67±43,95	72,94±30,44	-0,43	0,66
β-CTx (ng/ml)	0,689±0,38	1,045±0,68	-3,06	0,003
Piridinolin(pml/µml/cr)	212,4±133,3	223,0±181,2	-0,26	0,79
Deoksipiridinolin(pml/µml/cr)	76,11±43,37	64,57±39,96	0,98	0,32
Hidroksiprolin (mg/L)	45,06±34,48	57,95±52,87	-1,26	0,20
Sistatin C (mg/L)	0,690±0,184	0,684±0,109	0,19	0,84



Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının β CTx, Sistatin C, Piridinolin, Deoksipiridinolin, Osteokalsin ve ALP box görünümüleri.

Tip 1 diyabetli hastaların 52 (% 78)'i pubertal geri kalanı prepubertal dönemde idi. Pubertal dönemdeki hastaların yaşları, hastalık süreleri ve VKİ'leri prepubertal dönemdeki hastalara göre belirgin şekilde fazla bulundu (Tablo 9). Pubertal dönemdeki hastalarda idrarda osteoklastik aktiviteyi yansıtan biyokimyasal kemik belirteçlerinde azalma gözlemlendi. Bu azalma idrar deoksipiridinolin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p=0,029$). Tersine serumda osteoklastik aktiviteyi yansıtan serum β -CTx düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0,901$). Diğer parametrelerde pubertal-prepubertal dönemler arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9).

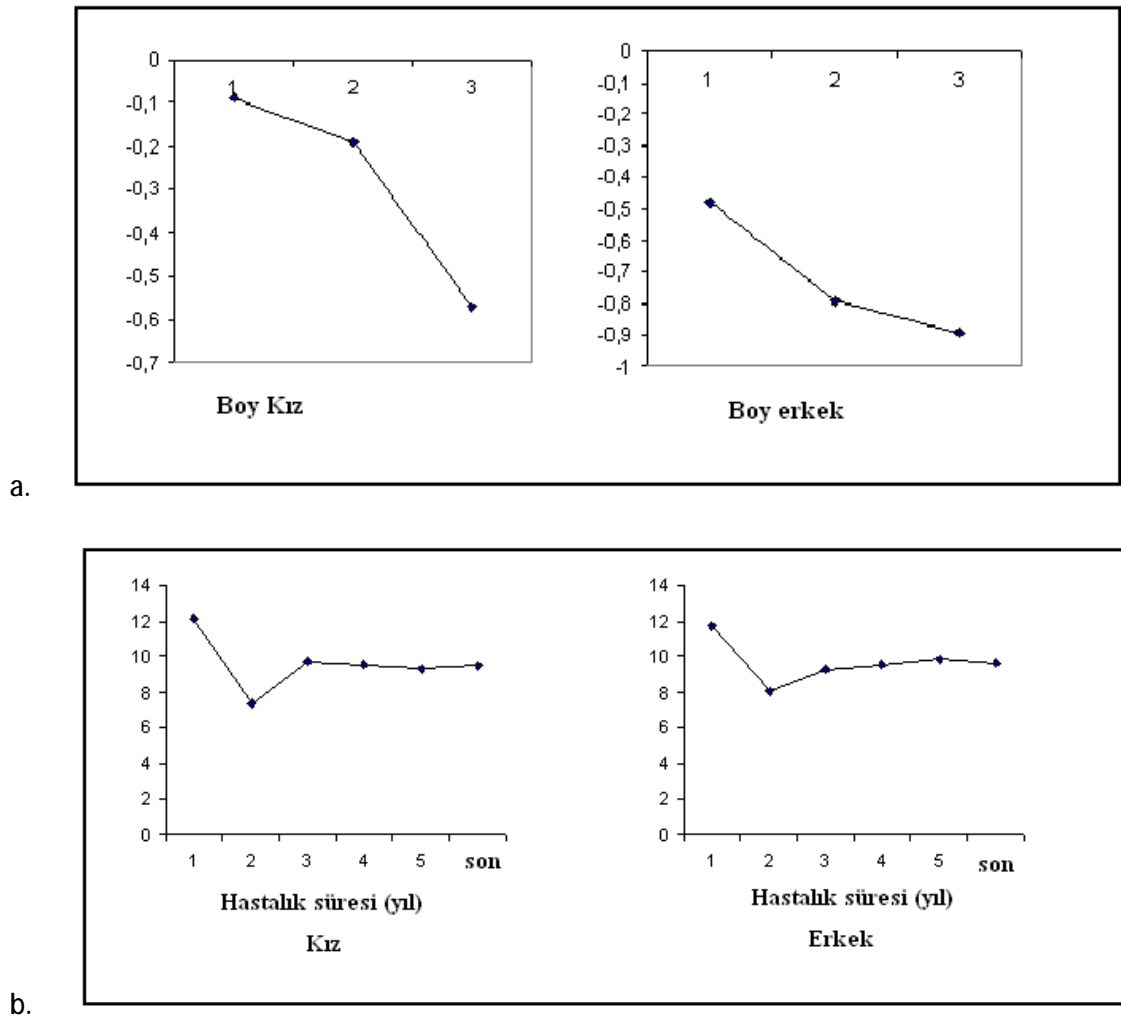
Lomber vertebra bölgesi ölçümlerine göre osteopenik olan 22 hastanın dördü, osteoporotik olan dokuz hastanın ise sadece biri prepubertal dönemde idi. Femur boynu bölgesi ölçümlerine göre osteopenik olan 16 hastanın 14'ü, osteoporotik olan sekiz hastanın ise yedisi pubertal dönemde idi.

Tablo 9: Tip 1 diyabetli hastaların cinsiyet ve pubertal dönemdeki parametrelerin karşılaştırılması

	Kız (n=35) $\bar{x} \pm SD$	Erkek (n=31) $\bar{x} \pm SD$	P değeri	Prepubertal (n=14) $\bar{x} \pm SD$	Pubertal (n=52) $\bar{x} \pm SD$	P değeri
Yaş (yıl)	14,17 \pm 2,84	14,08 \pm 3,34	0,907	10,67 \pm 1,91	15,06 \pm 0,06	0,000
Hastalık Süresi (yıl)	7,96 \pm 2,40	8,31 \pm 3,13	0,611	6,76 \pm 1,90	8,49 \pm 2,84	0,036
HbA1c (%)	9,47 \pm 1,83	9,63 \pm 2,31	0,757	9,64 \pm 2,75	9,52 \pm 1,84	0,841
Boy SDS (yıl)	-0,39 \pm 0,91	-1,15 \pm 1,55	0,026	-1,31 \pm 1,54	-0,60 \pm 1,20	0,093
VKİ	20,27 \pm 3,33	19,23 \pm 2,62	0,175	17,78 \pm 2,97	20,29 \pm 2,84	0,007
İnsülin (ü/kg)	1,04 \pm 0,24	1,12 \pm 0,25	0,225	1,04 \pm 0,28	1,09 \pm 0,24	0,567
Kalsiyum (mg/dl)	10,03 \pm 0,55	10,08 \pm 0,31	0,678	10,12 \pm 0,25	10,04 \pm 0,49	0,566
Fosfor (mg/dl)	4,45 \pm 0,78	4,51 \pm 0,83	0,747	4,70 \pm 0,66	4,42 \pm 0,83	0,247
ALP (mg/dl)	457,5 \pm 230,6	593,5 \pm 241,6	0,024	613,4 \pm 178,3	498,2 \pm 255,2	0,119
bALP (μ g/L)	105,7 \pm 59,4	131,1 \pm 69,1	0,112	136,2 \pm 56,73	112,1 \pm 66,80	0,223
Osteokalsin (ng/ml)	58,34 \pm 34,7	79,35 \pm 50,13	0,057	68,55 \pm 38,52	68,71 \pm 45,75	0,984
β -CTx (ng/ml)	0,622 \pm 0,38	0,760 \pm 0,36	0,147	0,678 \pm 0,310	0,692 \pm 0,400	0,901
Piridinolin(pml/ μ ml/cr)	201,1 \pm 126,4	225,0 \pm 142,8	0,498	257,4 \pm 144,7	199,8 \pm 128,7	0,171
Deoksipiridinolin(pml/ μ ml/cr)	67,64 \pm 33,48	85,49 \pm 51,21	0,115	100,0 \pm 50,89	69,36 \pm 39,02	0,029
Hidroksiprolin (mg/L)	40,68 \pm 28,0	49,86 \pm 41,21	0,294	50,63 \pm 30,58	43,53 \pm 36,22	0,508
Sistatin C (mg/L)	0,656 \pm 0,08	0,725 \pm 0,15	0,030	0,619 \pm 0,097	0,710 \pm 0,125	0,059
Lomber KMD (gr/cm ²)	0,797 \pm 0,15	0,701 \pm 0,16	0,022	0,597 \pm 0,117	0,796 \pm 0,152	0,000
Z skorcihaz	-0,68 \pm 1,60	-1,06 \pm 1,33	0,320	-0,55 \pm 1,39	-0,96 \pm 1,50	0,359
Z skorTürkiye	-0,06 \pm 1,36	-0,81 \pm 1,78	0,068	-0,79 \pm 2,10	-0,32 \pm 1,43	0,343
Femur KMD (gr/cm ²)	0,731 \pm 0,11	0,803 \pm 0,16	0,051	0,705 \pm 0,156	0,781 \pm 0,138	0,092
Z skorcihaz	-1,18 \pm 1,28	-0,67 \pm 1,30	0,156	-0,69 \pm 1,62	-1,00 \pm 1,20	0,464
Z skorTürkiye	-0,04 \pm 1,30	0,40 \pm 2,0	0,300	0,27 \pm 2,34	0,14 \pm 1,47	0,804

Tip 1 diyabetli hastaların tanı anındaki boy SDS'leri kızlarda ortalama -0.08 düzeylerinde iken hastalık süresince boy kazanımı azalarak ortalama -0.57 düzeylerine düştüğü gözlemlendi. Erkeklerde ise tanı anında da boy SDS'leri kızlara göre daha düşük değerlerde (ortalama -0.48) idi ve hastalık süresince gittikçe boy kazanımının daha olumsuz etkilendiği gözlemlendi (Şekil 5).

Hastaların tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyleri kızlarda % 12.14, erkeklerde % 11.74 bulundu. Hastalığın birinci yılında ortalama kızlarda % 7.39, erkeklerde % 8.02 düzeylerine kadar azalma görürken sonraki yıllarda gittikçe artarak ortalama % 9 dolaylarında seyrettiği gözlemlendi (Şekil 5).



Şekil 5: Hastalık süresince her iki cinste boy ve ortalama HbA1c düzeylerinin seyri.

- yatay aksdaki 1: başvuru anındaki boy SDS, 2: beşinci yıldaki boy SDS, 3: son kontroldeki boy SDS.
- b. dikey aksdaki değerler ortalama HbA1c yüzdeleri belirtmektedir.

4.2 VKİ'e göre hastaların bulgularının değerlendirilmesi

Hastalar VKİ'e göre normal, düşük kilolu ve fazla kilolu olarak gruplandırıldı. Aldıkları insülin dozu (ü/kg) düşük kilolu grupta belirgin derece yüksek bulundu ($p<0,05$). Kemik metabolizmasının osteoblastik aktivitesini yansıtan belirteçlerden serum ALP ve bALP düzeyleri düşük kilolu grupta daha düşük iken serum osteokalsin düzeyi fazla kilolu grupta daha düşük düzeylerde bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10). Osteoklastik aktiviteyi yansıtan serum β -CTx düzeyinde gruplar arasında belirgin bir fark bulunmazken idrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeylerinde fazla kilolu grupta belirgin dercede düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi yansıtabilen hidroksiprolin düzeylerinde bir farklılık yoktu (Tablo 10). Düşük kilolu gruptaki hastalarda osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı daha fazla bulundu ($p=0,001$).

4.3 Tip 1 diyabetle birlikte bulunan hastalıklar ve kronik komplikasyon gelişmiş olguların değerlendirilmesi:

Sekiz hastada Tip 1 diyabet ile birlikte hipotiroidi, iki hastada ise gluten enteropatisi vardı. Hipotiroidi bulunan hastalar ile hipotiroidi olmayan hastalar arasında antropometrik ölçüler, biyokimyasal kemik belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğunda belirgin fark bir saptanmadı (Tablo 11). Benzer şekilde gluten enteropatisi olan iki hasta ile olmayanlar arasında antropometrik ölçümler ile serum fosfor düzeyindeki yükseklik dışındaki biyokimyasal belirteçler arasında fark yoktu. Ancak kemik mineral yoğunluğunda özellikle hologic marka DXA cihazının software'indeki veriler kullanılarak oluşturulmuş femur boynu bölgesi KMD Z-skorunda istatistiksel anlamda fark bulundu ($p=0,032$). Bu farklılık Türk çocuklarının verileri göz önünde alındığında ortadan kalktığı gözlemlendi ($p=0,206$).

Takiplerde hastaların 13 (% 19.6)'ünde Tip 1 diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon gelişti. Bu 13 hastanın sekizinde nefropati, dördünde retinopati ve dördünde nöropati vardı. Hastalardan birinde her üç komplikasyon bulunurken bir diğerinde nefropati ile nöropati birlikte idi. Mikrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalarda beklendiği gibi yaş ve hastalık süresi daha uzun bulundu. İlginç bir şekilde komplikasyon gelişmiş hastaların VKİ'leri komplikasyona olmayan hastalara göre daha yüksekti (Tablo 12).

Tablo 10: Tip I diyabetli hastaların vücut kitle indeksine (VKİ) göre normal, düşük kilolu ve fazla kilolu grupların parametreleri

	Normal (n=46) $\bar{x} \pm SD$	Düşük Kilolu (n=12) $\bar{x} \pm SD$	Fazla Kilolu (n=7) $\bar{x} \pm SD$	F değeri	P değeri
Yaş (yıl)	13,70±2,90	15,37±2,99	13,97±4.14	1,385	0,258
Hastalık Süresi (yıl)	7,66±2,48	9,41±3,25	9,16±3.40	2,408	0,098
HbA1c (%)	9,64±1,99	9,72±2,27	8,16±1.59	1,717	0,188
Boy SDS	-0,91±1,34	-0,66±1,45	-0,18±1.08	0,902	0,411
İnsulin dozu (ü/kg)	1,08±0,21	1,21±0,29	0,93±0.28	3,169	0,049*
Kalsiyum (mg/dl)	10,04±0,46	10,0±0,33	10,4±0.56	1,812	0,172
Fosfor (mg/dl)	4,50±0,88	4,51±0,69	4,46±0.45	0,008	0,991
ALP (mg/dl)	541,9±241,2	487,5±295,3	526,1±245.4	0,216	0,805
bALP (µg/L)	123,17±64,75	113,69±75,73	117,22±59.0	0,103	0,902
Sistatin C (mg/L)	0,704±0,134	0,701±0,091	0,648±0.086	0,528	0,592
Osteokalsin (ng/ml)	74,38±47,36	60,81±37,85	55,0±21.47	0,752	0,476
β-CTx(ng/ml)	0,735±0,399	0,704±0,345	0,572±0.278	0,485	0,617
Piridinolin (pml/µml/cr)	247,9±144,5	148,5±67,1	127,9±40.83	4,186	0,020*
Deokspiridinolin (pml/µml/cr)	86,26±45,11	63,75±38,66	42,98±14.80	3,763	0,029*
Hidroksiprolin (mg/L)	39,26±27,01	69,88±51,93	45,17±33.76	3,823	0,027*
Lumber Z skor cihaz	-0,75±1,36	-2,17±1,16	0,733±0.58	6,899	0,001*
Lumber Z skor Türkiye	-0,70±1,40	-1,80±1,89	0,50±1.17	6,969	0,001*
Femur Z skor cihaz	-0,64±1,13	-2,32±1,46	-0,65±0.96	7,532	0,001*
Femur Z skor Türkiye	0,51±1,44	-1,26±2,11	0,49±0.91	6,273	0,003*

(*Dunnett : Piridinolin; normal VKİ ile düşük kilolu arasındaki p= 0,012, normal VKİ ile fazla kilolu arasında p= 0,0003, düşük kilolu ile fazla kilolu arasında p= 0,832, Deokspiridinolin; normal VKİ ile düşük kilolu arasındaki p= 0,36, normal VKİ ile fazla kilolu arasında p= 0,0001, düşük kilolu ile fazla kilolu arasında p= 0,39, Lumber vertebra bölgesi KMD Z-skor Türkiye; normal VKİ ile düşük kilolu arasındaki p= 0,046, normal VKİ ile fazla kilolu arasında p= 0,439, düşük kilolu ile fazla kilolu arasında p= 0,013, Femur boynu bölgesi KMD Z-skor Türkiye; normal VKİ ile düşük kilolu arasındaki p= 0,045, normal VKİ ile fazla kilolu arasında p= 0,999, düşük kilolu ile fazla kilolu arasında p= 0,065)

Nefropatili hastalarda serum ALP, bALP ve idrar hidroksiprolin düzeyleri yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,040$, $p=0,022$). Nefropatili hastaların diğer kemik döngüsü belirteçleri ve sistatin C düzeylerinde nefropati olmayan hastalardan farklı değildi. Lomber vertebra bölgesi KMD ortalamaları arasında gözlenen istatistiksel farklılık aynı bölgenin KMD Z-skorlarında gözlenmedi (Tablo 12).

Retinopatili hastalarda idrar hidroksiprolin düzeyinde artış dışında diğer tüm parametrelerde retinopati olmayan hastalarla benzer bulundu. Nöropati olan hastalar ile olmayan hastaların parametreleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

4.4 Hologic marka DXA cihazının verileri ile hastaların değerlendirilmesi (WHO önerilerine göre)

Lomber vertebra bölgesinin KMD Z-skorları hesaplanabilen 62 hastanın 31 (% 50)'i normal sınırlarda bulundu. WHO'un önerdiği kriterlere göre hastaların 22 (% 35,4)'i osteopeni, 9 (% 14,5)'u osteoporoz osteoporoz tanı aldı.

Femur boynu bölgesi KMD ölçümlerine göre ise 66 hastanın 59'unda KMD Z-skoru hesaplanabildi. Bu 59 hastanın 35 (% 59,3)'ü normal sınırlarda iken 16 (% 27,1)'i osteopenik, 8 (% 13,5)' u ise osteoporotik değerlere sahip olduğu gözlemlendi.

Lomber vertebra bölgesi değerlerine göre osteopenik olan 31 hastanın sekizinde femur bölgesinde de osteopeni, üçünde ise osteoporoz ile uyumlu değerler vardı. Geri kalan 20 hastanın femur bölgesinin ölçümleri normal sınırlarda bulundu. Lomber vertebra bölgesi değerlerine göre osteoporoz bulunan sekiz hastanın beşinde femur bölgesinde de osteoporoz saptanırken geri kalan üçünde osteopeni saptandı. Lomber vertebra bölgesinde osteoporoz bulunan hastaların hiçbiri normal KMD'e sahip değildi.

Tablo 11: Tip I DM ile birlikte hipotiroidi ve gluten enteropatisi olan ve olmayan hastaların parametreleri.

	Hipotiroidi olan (N=8)	Hipotiroidi olmayan (n=58)	P değeri	Çölyak olan (n=2)	Çölyak olmayan (n=64)	P değeri
Yaş (yıl)	14,82±2,11	14,04±3,18	0,506	14,26±2,97	11,33±3,29	0,176
Hastalık süresi (yıl)	8,69±2,38	8,04±2,81	0,538	6,08±0,59	8,19±2,77	0,290
HbA1c (%)	9,75±2,71	9,51±1,97	0,767	11,14±0,65	9,49±2,09	0,275
Boy SDS	-0,98±1,40	-0,71±1,29	0,599	-1,77±0,19	-0,74±1,32	0,284
BMI	20,27±3,44	19,69±2,99	0,620	18,42±2,36	19,87±3,08	0,620
Kalsiyum (mg/dl)	10,23±0,48	10,03±0,44	0,238	10,15±0,07	10,08 ±0,46	0,784
Fosfor (mg/dl)	4,36±0,72	4,50±0,82	0,647	6,10±0,0	4,43±0,76	0,003
ALP (mg/dl)	432,6±246,1	536,4±243,1	0,264	638,0±73,5	520,8±248,2	0,511
bALP (µg/dl)	86,06±62,0	122,0±64,6	0,145	122,3±17,0	117,2±66,4	0,915
Osteokalsin (ng/dl)	41,98±21,34	72,56±45,14	0,066	52,7±21,0	69,5±45,0	0,602
Ctab (ng/ml)	0,548±0,311	0,709±0,380	0,265	0,754±0,57	0,689±0,39	0,817
Sistatin C (mg/L)	0,623±0,047	0,700±0,136	0,105	0,587±0,04	0,694±0,12	0,235
Piridinolin(pml/µml/cr)	147,3±65,4	221,2±138,0	0,171	346,2±144,2	209,7±133,3	0,161
Deokspiridinolin(pml/µml/cr)	83,73±62,0	75,09±40,95	0,625	105,6±47,4	75,1±43,5	0,335
Hidroksipiridinolin (mg/L)	47,68±36,05	26,38±18,21	0,107	28,25±0,77	45,41±35,81	0,504
Lumber KMD (g/cm ³)	0,747±0,159	0,778±0,219	0,623	0,562±0,122	0,759±0,167	0,105
Z skorcihaz	-1,12±1,45	-0,83±1,49	0,605	-2,35±0,91	-0,82±1,44	0,146
Z skorTürkiye	-0,43±1,33	-0,42±1,66	0,987	-2,20±0,67	-0,35±1,57	0,107
Femur KMD (g/cm ³)	0,755±0,150	0,767±0,145	0,830	0,525±0	0,772±0,143	0,092
Z skorcihaz	-1,10±1,35	-0,90±1,31	0,759	-3,60	-0,84±1,26	0,035
Z skorTürkiye	-0,16±1,56	+0,22±1,70	0,548	-1,92	+0,23±1,67	0,206

Tablo 12: Mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastaların parametreleri

	Nöropati olan (N=5) (Median)	Nöropati olmayan (n=61) (Median)	P değeri	Retino pati olan (n=5) (Median)	Retino pati olmayan (n=61) (Median)	P değeri	Nefropati olan (n=8) (Median)	Nefropati olmayan (n=58) (Median)	P değeri
Yaş (yıl)	19,00	13,83	0,002	16,25	14,0	0,085	17,08	13,83	0,028
Hastalık süresi (yıl)	10,92	7,65	0,089	11,25	7,66	0,010	8,84	7,67	0,144
HbA1c (%)	8,35	9,50	0,229	9,35	9,50	0,910	8,35	9,52	0,066
Boy SDS	-0,37	-0,52	0,713	-1,57	-0,45	0,235	-0,37	-0,54	0,352
VKi	20,42	19,41	0,103	20,92	19,45	0,100	22,02	19,21	0,022
İnsülin dozu (ü/kg)	1,02	1,10	0,697	1,18	1,10	0,715	1,12	1,09	0,619
Kalsiyum (mg/dl)	10,15	10,10	0,529	10,15	10,10	0,625	10,15	10,10	0,455
Fosfor (mg/dl)	4,35	4,50	0,943	4,40	4,50	0,651	4,25	4,50	0,175
ALP (mg/dl)	255,0	558,5	0,134	428,5	548,5	0,331	289,0	584,5	0,008
bALP (µg/dl)	53,25	133,02	0,185	68,21	133,02	0,345	47,86	134,36	0,040
Osteokalsin (ng/dl)	38,14	63,02	0,631	31,37	63,02	0,352	38,34	67,58	0,107
Ctab (ng/ml)	0,442	0,697	0,550	0,347	0,697	0,405	0,428	0,702	0,133
Sistatin C (mg/L)	0,736	0,668	0,483	0,686	0,671	0,726	0,641	0,675	0,359
Piridinolin(pml/µml/cr)	93,13	205,19	0,220	86,46	205,19	0,086	165,6	205,1	0,425
Deoksipiridinolin(pml/µml/cr)	37,36	70,91	0,102	66,07	70,91	0,723	66,07	69,91	0,214
Hidroksipirolin (mg/L)	25,0	39,3	0,739	12,9	41,4	0,003	19,21	41,40	0,022
Lumber KMD (g/cm ³)	0,837	0,720	0,117	0,734	0,731	0,836	0,896	0,715	0,027
Z skorcihaz	-0,90	-0,70	0,521	-2,0	-0,6	0,457	-0,2	-0,7	0,248
Z skorTürkiye	-0,34	-0,30	0,249	-1,29	-0,3	0,249	0,19	-0,35	0,293
Femur KMD (g/cm ³)	0,720	0,761	0,712	0,840	0,760	0,562	0,791	0,744	0,239
Z skorcihaz	-0,60	-2,50	0,550	-1,3	-0,4	0,113	-0,6	-0,6	0,975
Z skorTürkiye	0,56	-1,31	0,108	1,04	0,4	0,762	0,34	0,46	0,593

Hem lomber vertebra hem de femur boynu bölgesi birlikte değerlendirildiğinde hastaların % 37'si osteopenik, % 19,3'ü osteoporotik ve geri kalan % 43,5'unun normal sınırlarda olduğu saptandı.

Lomber vertebra bölgesi değerlerine göre osteopeni ve osteoporoz tanısı alan hastaların normal KMD'e sahip hastalara göre yaşları daha büyük ve hastalık süreleri daha uzun bulundu (sırası ile $p=0,061$, $p=0,036$). İlginç bir şekilde hastalık süresi osteopenik olanlarda osteoporotik olanlara göre daha uzundu. Boy SDS'i osteoporotik olanlarda belirgin olarak düşük bulundu ($p=0,004$). Osteopeni ve osteoporoz olan hastalarda VKİ düşük, ancak bu hastaların aldıkları insülin dozları daha yüksek bulundu. Aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13). Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ve serum sistatin C düzeyleri osteopenik, osteoporotik ve normal KMD'ye sahip hastalarda birbirine yakın değerlerde bulundu (Tablo 13).

Femur boynu bölgesinin KMD Z-skorumları ile osteopeni ve osteoporoz tanısı alan hastaların normal KMD'e sahip hastalara göre yaşları daha büyük, hastalık süreleri daha uzun ve boyları daha kısa bulundu. Kemik döngüsü belirteçleri ve serum sistatin C düzeyleri bakımından her üç grup arasında belirgin fark gözlenmedi (Tablo 14).

4.5 Sağlıklı Türk çocukları verilerine göre hastaların değerlendirilmesi

(WHO önerilerine göre)

Çalışma grubundaki 66 hastanın 65'inde Türk çocukları için oluşturulmuş veriler kullanılarak lomber vertebra bölgesi KMD Z-skorumları hesaplandı. Buna göre 43 (% 66) hastanın normal, 17 (% 26) hastanın osteopenik, 5 (% 8) hastanın da osteoporotik sınırlarda olduğu saptandı (Tablo 15).

Hastalardan 61'inde Femur boynu bölgesi KMD Z-skorumları elde edildi. Bunlardan 49 (% 80,3)'ü normal sınırlarda KMY'a sahip iken 10 (% 16,3)'ünün osteopenik ve 2 (% 3,2)'sinin osteoporotik değerlere sahip olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 13: Lomber vertebra bölgesi DXA cihazındaki verilere göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri

	Normal KMD (n=31) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=22) $\bar{x} \pm SD$	Osteoporoz (n=9) $\bar{x} \pm SD$	F değeri	P değeri
Yaş (yıl)	13,14±3,18	15,08±3,04	14,64±2,01	2,937	0,061
Hastalık Süresi (yıl)	7,28±2,15	9,29±3,65	8,09±1,63	3,510	0,036*
HbA1c (%)	9,14±1,96	9,70±3,65	9,92±2,88	0,723	0,489
Boy SDS	-0,32±1,88	-0,86±0,99	-1,87±1,75	5,327	0,008*
BMI	20,23±3,05	19,25±3,12	17,97±2,13	1,167	0,319
İnsulin dozu (ü/kg)	1,07±0,23	1,11±0,20	1,12±0,38	0,224	0,800
Kalsiyum (mg/dl)	10,16±0,55	9,98±0,36	9,98±0,16	1,216	0,304
Fosfor (mg/dl)	4,40±0,73	4,53±0,96	4,71±0,61	0,532	0,590
ALP (mg/dl)	543,6±240,2	505,5±270,1	530,3±252,6	0,141	0,869
bALP (µg/L)	129,4±60,6	105,9±69,6	116,4±69,6	0,788	0,460
Sistatin C (mg/L)	0,693±0,107	0,717±0,154	0,657±0,089	0,687	0,507
Osteokalsin (ng/ml)	73,38±41,94	65,68±50,93	69,72±37,37	0,180	0,836
β-CTx(ng/ml)	0,694±0,373	0,681±0,380	0,764±0,335	0,163	0,850
Piridinolin (pml/µml/cr)	201,8±127,4	217,3±152,6	250,8±117,6	0,388	0,680
Deoksipiridinolin (pml/µml/cr)	73,09±44,78	77,99±39,80	84,21±56,97	0,199	0,820
Hidroksiprolin (mg/L)	45,55±27,80	47,22±44,13	47,34±33,96	0,084	0,920

(*Dunnett : Hastalık süresi normal KMD ile osteopeni p=0,044, normal KMD ile osteoporoz p=0,335, Boy SDS normal KMD ile osteopeni p=0,283, normal KMD ile osteoporoz p=0,004)

Tablo 14: Femur boynu bölgesinin DXA cihazındaki verilere göre hesaplanan KMD Z-skorum ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri

	Normal KMD (n=35) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=16) $\bar{x} \pm SD$	Osteoporoz (n=8) $\bar{x} \pm SD$	F değeri	P değeri
Yaş (yıl)	13,36±3,23	15,12±2,31	15,02±2,55	2,470	0,093
Hastalık Süresi (yıl)	7,15±2,25	9,14±2,56	9,10±2,83	4,760	0,012*
HbA1c (%)	9,0±1,8	9,68±2,11	10,42±2,56	1,760	0,181
Boy SDS	-0,17±1,09	-1,50±1,32	-1,22±1,47	6,510	0,003*
BMI	20,12±3,27	19,64±2,30	19,57±3,70	0,183	0,833
insulin dozu (ü/kg)	1,07±0,23	1,19±0,18	0,98±0,39	2,326	0,107
Kalsiyum (mg/dl)	10,10±0,53	10,10±0,30	9,85±0,45	0,847	0,434
Fosfor (mg/dl)	4,48±0,78	4,38±0,86	4,68±0,70	0,354	0,704
ALP (mg/dl)	565,82±246,19	493,62±260,32	409,85±205,82	0,360	0,265
bALP (µg/L)	131,16±64,0	111,86±67,78	81,97±49,57	1,885	0,162
Sistatin C (mg/L)	0,720±0,130	0,690±0,101	0,607±0,081	2,227	0,118
Osteokalsin (ng/ml)	79,54±49,92	60,63±36,22	55,68±30,85	1,454	0,243
β-CTx(ng/ml)	0,730±0,405	0,668±0,312	0,607±0,335	0,386	0,682
Piridinolin (pml/µml/cr)	220,46±126,82	210,57±166,47	180,08±86,91	0,261	0,771
Deokspiridinolin (pml/µml/cr)	82,45±44,05	70,02±48,93	54,99±18,76	1,314	0,278
Hidroksiprolin (mg/L)	41,70±26,48	54,64±54,52	42,41±18,08	0,183	0,833

(*Dunnett : Hastalık süresi normal KMD ile osteopeni p=0,016, normal KMD ile osteoporoz p=0,085, Boy SDS normal KMD ile osteopeni p=0,003, normal KMD ile osteoporoz p=0,077)

Her iki bölge birlikte değerlendirildiğinde ise hastaların % 29'unun osteopenik, % 9,6'sının osteoporotik ve % 61.2'sinin ise normal sınırlarda olduğu saptandı.

Lomber vertebra bölgesi değerlerine göre osteopeni ve osteoporoz hasta grubu ile normal KMD'e sahip hasta grubu arasında boy SDS düşüklüğü dışındaki parametrelerde istatistiksel anlamda herhangi bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Femur boynu bölgesi KMD Z-skorumları ile osteopeni ve osteoporoz tanısı alan hastaların normal KMD'e sahip hastalara göre hastalık süresi daha uzun ve boyları daha kısa bulundu. Osteoporoz olan hastaların serum bALP düzeyleri diğer gruplara göre düşük ve ortalama HbA1c düzeyleri daha yüksek saptandı (Tablo 16). Diğer parametreler ve kemik döngüsü belirteçleri bakımından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

4.6 Hologic marka dansitometri cihazı verileri ile sağlıklı Türk çocukları verilerine göre değerlendirilen hastaların karşılaştırılması (WHO önerilerine göre)

Lomber vertebra bölgesi dansitometri ölçümlerinde osteopeni tanısı alan 31 hastanın Türk çocukları verilerine göre KMD Z-skorumları tekrar hesaplandığında 10'unun normal sınırlarda KMD'e, birinin osteoporotik değerlere sahip olduğu geri kalan hastaların ise osteopeni ile uyumlu değerlere sahip olduğu gözlemlendi. Aynı bölgenin ölçümlerine göre osteoporoz tanısı alan dokuz hastanın verileri sağlıklı Türk çocuklarından elde edilen verilere göre oluşturulmuş KMD Z-skorumları tekrar oluşturulduğunda bu hastaların ancak dördünün osteoporoz tanısı alabildiği geri kalan beşinin ise osteopeni tanısı aldığı görüldü.

Benzer şekilde femur bölgesi dansitometri ölçümlerinde osteopeni tanısı alan 16 hastanın sağlıklı Türk çocukları verilerine göre KMD Z-skorumları tekrar oluşturulduğunda 11'inin normal sınırlarda KMD'e, geri kalan beşinin osteopeni ile uyumlu değerlere sahip olduğu gözlemlendi. Aynı bölgenin ölçümlerine göre osteoporoz tanısı alan sekiz hastanın verileri sağlıklı Türk çocuklarından elde edilen verilere göre KMD Z-skorumları tekrar hesaplandığında da ancak birisinin osteoporoz tanısı alabildiği geri kalanlardan beşinin ise osteopeni tanısı aldığı gözlemlendi. İki osteoporotik hasta ise Türk verilerine göre normal sınırlarda bulundu. DXA cihazı ile KMD Z-skorumu hesaplanamayan bir hasta Türk çocukları verileri ile KMD Z-skorumu hesaplandığında osteoporoz tanısı aldığı görüldü.

Tablo 15: Lomber vertebra bölgesi sağlıklı Türk çocukları verilerine göre hesaplanan KMD Z-skorumları ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri

	Normal KMD (n=43) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=17) $\bar{x} \pm SD$	Osteoporoz (n=5) $\bar{x} \pm SD$	F değeri	P değeri
Yaş (yıl)	13,80±3,26	14,72±2,45	14,01±3,79	0,501	0,608
Hastalık Süresi (yıl)	7,88±2,85	8,57±3,14	8,56±1,71	0,398	0,673
HbA1c (%)	9,24±1,89	9,43±1,83	11,23±3,31	2,168	0,124
Boy SDS	-0,37±1,09	-1,16±1,18	-2,39±1,89	7,135	0,002*
VKi	20,23±3,05	19,25±3,12	17,97±2,19	1,579	0,215
insulin dozu (ü/kg)	1,08±0,22	1,04±0,25	1,39±0,22	4,698	0,013*
Kalsiyum (mg/dl)	10,10±0,53	10,04±0,24	9,96±0,19	0,268	0,766
Fosfor (mg/dl)	4,38±0,81	4,64±0,76	4,94±0,76	1,372	0,262
ALP (mg/dl)	522,5±260,5	553,0±227,3	500,4±263,3	0,112	0,894
bALP (µg/L)	123,28±60,69	112,24±62,88	109,63±75,61	0,207	0,813
Sistatin C (mg/L)	0,701±0,109	0,698±0,156	0,642±0,135	0,405	0,669
Osteokalsin (ng/ml)	71,68±44,45	67,63±45,11	65,01±47,75	0,079	0,924
β-CTx(ng/ml)	0,682±0,370	0,734±0,342	0,738±0,384	0,135	0,874
Piridinolin (pml/µml/cr)	206,8±134,0	213,8±135,0	270,2±162,0	0,392	0,678
Deoksipiridinolin (pml/µml/cr)	72,02±42,32	85,41±49,38	80,68±44,21	0,507	0,605
Hidroksiprolin (mg/L)	47,67±37,18	35,73±24,69	58,58±42,18	1,061	0,353

(*Dunnett : İnsülin dozu normal KMD ile osteopeni p=0,820, normal KMD ile osteoporoz p=0,011, Boy SDS normal KMD ile osteopeni p=0,086, normal KMD ile osteoporoz p=0,002)

Tablo 16: Femur boynu bölgesinin sağlıklı Türk çocukları verilere göre hesaplanan KMD Z-skorum ile osteopeni, osteoporoz tanısı alan hastalar ile normal KMD'e sahip hastaların parametreleri

	Normal KMD (n=49) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=10) $\bar{x} \pm SD$	Osteoporoz (n=2) $\bar{x} \pm SD$	F değeri	P değeri
Yaş (yıl)	13,83±3,09	15,38±2,07	15,37±6,06	1,258	0,292
Hastalık Süresi (yıl)	7,62±2,47	9,58±2,54	13,70±6,54	7,059	0,002*
HbA1c (%)	9,19±1,83	9,87±2,31	12,46±4,64	2,923	0,062
Boy SDS	-0,48±1,15	-1,53±1,40	-2,19±2,89	4,146	0,022*
VKi	19,85±3,02	20,30±3,19	17,26±3,09	0,828	0,442
insulin dozu (ü/kg)	1,09±0,21	1,05±0,32	1,38±0,51	1,566	0,218
Kalsiyum (mg/dl)	10,08±0,49	10,04±0,25	9,90±0,28	0,171	0,844
Fosfor (mg/dl)	4,41±0,76	4,86±0,87	4,0±0,42	1,665	0,199
ALP (mg/dl)	547,12±243,52	495,55±278,74	195,5±37,47	2,037	0,140
bALP (µg/L)	128,04±64,0	96,0±62,06	29,25±15,20	3,094	0,053
Sistatin C (mg/L)	0,706±0,125	0,678±0,105	0,619±0,164	0,603	0,551
Osteokalsin (ng/ml)	73,91±44,80	63,12±42,81	27,48±15,51	1,215	0,305
β-CTx(ng/ml)	0,718±0,369	0,679±0,376	0,305±0,118	1,231	0,300
Piridinolin (pml/µml/cr)	220,85±133,11	159,78±114,8		1,446	0,245
Deoksipiridinolin (pml/µml/cr)	79,58±45,23	56,26±22,35		1,880	0,163
Hidroksiprolin (mg/L)	44,30±27,99	47,91±61,87		0,470	0,627

(*Dunnett : Hastalık süresi normal KMD ile osteopeni p=0,067, normal KMD ile osteoporoz p=0,00, Boy SDS normal KMD ile osteopeni p=0,043, normal KMD ile osteoporoz p=0,130, HbA1c normal KMD ile osteopeni p=0,545, normal KMD ile osteoporoz p=0,052, bALP; normal KMD ile osteopeni p=0,307, normal KMD ile osteoporoz p=0,068)

4.7 Hologic marka DXA cihazının verileri ile hastaların değerlendirilmesi

(ISCD önerilerine göre)

Lomber vertebra bölgesi ölçümlerine göre KMD Z-skorları elde edilebilen 61 hastanın 43 (% 70,4)'ünün normal sınırlarda olduğu ve kalan 18 (% 29,6)'sının ise osteopenik olduğu saptandı. Osteopenik hastaların 10'u kız geri kalanı erkekti. Geçirilmiş kırık öyküsü bulunmadığından hastaların hiç biri osteoporoz olarak tanı alamadı.

Osteopeni saptanan hastaların boy SDS'leri normal KMD değerlerine sahip hastalardan belirgin derecede düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Osteopenik hastaların yaşları daha büyük, hastalık süreleri daha uzun, HbA1c oranları daha kötü olmasına karşın normal KMD'e sahip hastalar ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Osteoblastik aktiviteyi yansıtan belirteçlerden serum ALP, bALP ve osteokalsin düzeyleri osteopenik grupta daha düşüktü. Osteoklastik aktiviteyi yansıtan serum β -CTX, idrar piridinolin, deokspiridinolin ve hidroksipiridinolin düzeyleri de osteopenik olmayan hastalara göre daha düşük bulundu. Ancak aralarındaki fark anlamlı değildi (Tablo 17).

Femur boynu ölçümlerine göre KMD Z-skoru elde edilen 53 hastanın 41 (% 77,3)'ünün normal geri kalan 12 (% 22,7)'nin ise osteopenik olduğu görüldü. Osteopenik olan hastaların sekizi kız çocuk ve adölesandı. Kırık öyküsü bulunmadığından femur boynu ölçümlerine göre de hastaların hiçbiri osteoporoz olarak değerlendirilmedi. Osteopenik hastaların hastalık süreleri belirgin uzun bulunurken diğer antropometrik ölçümler yönünden osteopeni olan ve olmayan hastalar arasında farklılık bulunmadı. Lomber vertebra bölgesinde osteopeni saptanan hastalara benzer şekilde kemik turnoverinin baskılandığını destekleyen ancak istatistiksel anlamda farklılık oluşturmeyen biyokimyasal kemik belirteçleri profili gözlemlendi (Tablo 17).

Hem lomber vertebra bölgesi hem de femur boynu bölgesi ölçümlerine göre osteopenik bulunan hastaların serum sistatin C düzeyleri normal KMD'e sahip hastalara göre düşük değerlerde bulundu ancak istatistiksel anlamı yoktu (Tablo 17).

4.8 Sağlıklı Türk çocukları verileri ile hastaların değerlendirilmesi

(ISCD önerilerine göre)

Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skorlarına göre hastaların ancak 7 (% 11,2)'sinin osteopeni sınırlarında olduğu görüldü. Geri kalan % 87,8 hasta normal sınırlarda bulundu. Osteopenik hastaların boyları belirgin kısa bulundu. Cihazın verilerine osteopenik kabul edilen hastalardakine benzer şekilde hem osteoblastik hem de osteoklastik belirteçler normal KMD'e sahip hastalardan daha düşük düzeyde saptandı. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18).

Femur boynu bölgesi ölçümlerine göre hastaların 56 (% 91,8)'i normal KMD'e sahip bulundu. Femur boynu ölçümlerine göre osteopenik olan beş hastanın hastalık süreleri daha uzun, boyları daha kısa bulundu ve normal KMD'e sahip hastalar ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0,033, p=0,010). Biyokimyasal kemik belirteçlerden hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi yansıtan belirteçler osteopenik grupta daha düşüktü. Bu düşüklük serum bALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046).

Tablo 17: Lomber vertebra ve femur boynu bölgesinin DXA cihazı verilerine göre oluşturulmuş değerlerin ISCD önerileri ile normal ve osteopeni olarak değerlendirilen hastaların parametreleri

	Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skor			Femur boynu bölgesi KMD Z-skor		
	Normal KMD (n=43) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=18) $\bar{x} \pm SD$	P değeri	Normal KMD (n=41) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni (n=12) $\bar{x} \pm SD$	P değeri
Yaş (yıl)	13,52±3,29	15,08±2,07	0,077	13,45±3,02	14,76±2,16	0,168
Hastalık Süresi (yıl)	7,76±2,79	8,59±2,60	0,290	7,42±2,31	9,11±2,74	0,037
HbA1c (%)	9,18±1,81	10,25±2,44	0,067	9,26±1,81	10,29±2,83	0,152
Boy SDS (yıl)	-0,37±1,09	-1,62±1,47	0,001	-0,64±1,38	-1,37±1,38	0,131
VKI	19,90±3,19	19,08±2,00	0,318	19,87±3,00	19,08±3,13	0,432
insulin dozu (ü/kg)	1,09±0,22	1,12±0,29	0,585	1,08±0,22	1,07±0,37	0,901
Kalsiyum (mg/dl)	10,10±0,49	10,00±0,35	0,445	10,10±0,46	9,90±0,39	0,193
Fosfor (mg/dl)	4,50±0,82	4,48±0,77	0,953	4,50±0,79	4,67±0,83	0,549
ALP (mg/dl)	547,5±250,7	483,3±246,2	0,364	572,7±221,3	498,7±279,5	0,358
bALP (µg/L)	127,0±64,1	100,8±64,9	0,162	133,7±58,5	104,0±71,0	0,162
Osteokalsin (ng/ml)	74,73±47,75	59,49±33,35	0,224	79,81±45,78	62,40±41,15	0,261
β-CTx (ng/ml)	0,711±0,38	0,674±0,31	0,719	0,770±0,36	0,648±0,35	0,329
Piridinolin(pml/µml/cr)	220,1±140,2	197,7±126,6	0,582	232,9±140,0	158,8±84,2	0,118
Deoksipiridinolin(pml/µml/cr)	78,39±44,16	72,59±46,01	0,610	82,74±47,10	53,99±18,23	0,066
Hidroksiprolin (mg/L)	47,76±38,16	41,46±26,55	0,526	43,96±27,74	60,14±56,62	0,179
Sistatin C (mg/L)	0,711±0,13	0,661±0,08	0,166	0,716±0,13	0,658±0,11	0,209

Türk çocukları verileri ile hem lomber vertebra bölgesi hem de femur boynu bölgesi ölçümlerine göre osteopenik bulunan hastaların serum sistatin C düzeyleri normal KMD'e sahip hastalara göre düşük değerlerde bulundu ancak istatistiksel anlamı yoktu (Tablo 18).

4.9 Biyokimyasal Kemik belirteçleri ve serum sistatin C ile klinik parametereler ve KMD arasındaki korelasyonlar:

Osteoblastik kemik metabolizması belirteçlerinden bALP yaş, hastalık süresi, HbA1c, VKİ ile negatif korelasyon gösterirken cinsiyet ve boy SDS ile herhangi bir korelasyon göstermedi. Yine bALP diğer osteoblastik aktivite belirteçlerden olan total ALP ile pozitif korelasyon gösterirken osteokalsin ile ise negatif korelasyona sahipti. Osteoklastik belirteçlerden olan serum β -CTX, idrar piridinolin, deoksipiridinolin ve hidroksiprolin ile bALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. Serum bALP ile femur boynu bölgesi KMD Z-skoru ile korelasyon gösterirken lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru ile herhangi bir korelasyon göstermedi (Tablo 19).

Tablo 18: Lomber vertebra ve femur boynu bölgesinin sağlıklı Türk çocukları verilerine göre oluşturulmuş değerlerin ISCD önerileri ile normal ve osteopeni olarak değerlendirilen hastaların parametreleri

	Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skor			Femur boynu bölgesi KMD Z-skor		
	Normal KMD Türk verileri (n=55) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni Türk verileri (n=7) $\bar{x} \pm SD$	P değeri	Normal KMD Türk verileri (n=56) $\bar{x} \pm SD$	Osteopeni Türk verileri (n=5) $\bar{x} \pm SD$	P değeri
Yaş (yıl)	13,92±3,02	15,07±3,66	0,361	14,01±3,02	15,56±3,25	0,279
Hastalık Süresi (yıl)	7,91±2,83	9,65±2,61	0,129	7,91±2,61	10,73±4,38	0,033
HbA1c (%)	9,31±1,87	10,51±3,05	0,148	9,26±1,92	11,06±2,87	0,059
Boy SDS (yıl)	-0,60±1,18	-1,91±1,79	0,013	-0,60±1,15	-2,18±2,31	0,010
BMI	19,81±2,95	19,60±3,99	0,861	19,97±3,09	18,36±2,19	0,262
İnsulin dozu (ü/kg)	1,07±0,23	1,24±0,31	0,080	1,09±0,22	1,14±0,44	0,672
Kalsiyum (mg/dl)	10,08±0,47	9,98±0,18	0,608	10,07±0,47	10,00±0,20	0,715
Fosfor (mg/dl)	4,45±0,81	4,86±0,70	0,248	4,47±0,80	4,42±0,50	0,881
ALP (mg/dl)	537,0±248,1	449,3±266,7	0,427	543,5±249,3	352,2±221,6	0,103
bALP (μ g/L)	122,1±63,8	96,03±75,38	0,354	124,8±64,6	64,30±50,58	0,046
Osteokalsin (ng/ml)	71,50±44,11	57,55±41,45	0,468	71,85±44,41	57,76±46,06	0,501
β -CTX (ng/ml)	0,704±0,36	0,668±0,38	0,825	0,703±0,36	0,644±0,46	0,733
Piridinolin(pml/ μ ml/cr)	212,7±133,2	217,1±158,5	0,941	212,1±131,1	168,3±154,6	0,527
Deoksipiridinolin(pml/ μ ml/cr)	77,19±44,56	68,23±41,85	0,641	77,29±46,89	46,89±33,03	0,181
Hidroksiprolin (mg/L)	44,90±34,74	49,55±38,0	0,742	45,83±35,98	44,38±25,25	0,930
Sistatin C (mg/L)	0,703±0,12	0,623±0,12	0,169	0,703±0,12	0,651±0,11	0,365

Bir diğerk osteoblastik belirteç olan serum osteokalsin ile klinik parametrelerden sadece yaş ile korelasyona sahipti. Serum total ALP ve bALP ile negatif korelasyon, serum β -CTx, idrar piridinolin ve hidroksiprolin pozitif korelasyona sahipken idrar deokspiridinolin ile herhangi bir korelasyon göstermedi. Serum osteokalsin ile KMD arasında femur boynu bölgesi hologic marka cihazın verileri ile hesaplanan KMD Z-skoru dışında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Her iki osteoblastik belirteç ile serum sistatin C arasında pozitif korelasyon vardı. Sistatin C ile osteoklastik belirteçlerden sadece serum β -CTx arasında bir korelasyon vardı. Aynı şekilde serum sistatin C ile femur boynu bölgesi KMD Z-skoru arasında kuvvetli bir korelasyon varken aynı korelasyon lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru arasında yoktu. Klinik parametrelerden cinsiyet ve HbA1c ile serum sistatin C arasında korelasyon varken diğerk parametreler ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Osteoklastik belirteçlerden olan serum β -CTx, idrar piridinolin, deokspiridinolin ve hidroksiprolin ile yaş ve VKİ arasında bir korelasyon gözlenirken diğerk klinik parametrelerle tek tek bazı belirteçler ile korelasyonlar gözlenmesine karşın dört belirteçin hepsi ile birlikte olan bir korelasyon yoktu (Tablo 20).

Serum β -CTx, idrar piridinolin, deokspiridinolin ve hidroksiprolin kendi aralarında ve serum osteoblastik belirteçleri arasında korelasyon gösterirken serum sistatin C ile sadece idrar hidroksiprolin arasında bir korelasyon gözlemlendi.

Lomber vertebra bölgesi KMD değerleri ile her dört belirteçin gösterdiği korelasyon KMD Z-skorum ile gözlenmedi (Tablo 20). Osteoblastik belirteçler ile femur boynu bölgesi KMD Z-skorum arasında gözlenen kuvvetli korelasyon, osteoklastik belirteçlerden sadece idrar deokspiridinolin ile vardı.

Tablo 19: Osteoblastik aktivitenin kemik belirteçleri ve serum Sistatin C'in kendileri ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonları (Pearson korelasyon)

	bALP		Osteokalsin		Sistatin C	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0,584	0,000	-0,333	0,008	0,085	0,619
Cins	0,202	0,113	0,241	0,057	0,278	0,030
Hastalık Süresi	-0,263	0,038	-0,148	0,248	0,109	0,402
HbA1c	-0,430	0,001	-0,184	0,166	-0,352	0,006
Boy SDS	0,051	0,711	-0,088	0,523	0,117	0,405
VKi	-0,371	0,004	-0,198	0,130	0,015	0,913
İnsülin dozu	-0,044	0,734	-0,066	0,607	0,023	0,619
Kalsiyum	-0,014	0,913	0,011	0,931	0,056	0,670
Fosfor	0,462	0,000	0,503	0,000	0,236	0,070
ALP	0,897	0,000	-0,715	0,000	0,406	0,001
bALP	-	-	-0,715	0,000	0,427	0,001
Osteokalsin	-0,715	0,000	-	-	0,686	0,000
β -CTx	0,723	0,000	0,887	0,000	0,552	0,000
Piridinolin	0,636	0,000	0,502	0,000	0,172	0,210
Deoksipiridinolin	0,461	0,000	0,242	0,069	0,006	0,967
Hidroksiprolin	0,421	0,001	-0,342	0,006	0,244	0,058
Sistatin C	0,427	0,001	0,686	0,000	-	-
Lumber KMD	-0,375	0,003	-0,289	0,026	0,075	0,579
Z-skorcihaz	0,197	0,135	-0,057	0,669	0,052	0,700
Z-skorTürkiye	0,121	0,357	-0,014	0,911	0,108	0,423
Femur KMD	-0,016	0,903	-0,065	0,630	0,313	0,010
Z-skorcihaz	0,348	0,013	0,309	0,029	0,293	0,041
Z-skorTürkiye	0,275	0,036	0,238	0,071	0,273	0,041

Tablo 20: Osteoklastik aktivitenin kemik belirteçlerinin kendileri ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonları (Pearson korelasyon)

	Deoksipiridinolin		Piridinolin		Hidroksiprolin		β-CTx	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0,374	0,004	-0,500	0,000	-0,284	0,022	-0,402	0,001
Cins	0,207	0,115	0,090	0,498	0,132	0,294	0,183	0,148
Hastalık Süresi	-0,203	0,124	-0,252	0,054	0,071	0,573	-0,129	0,311
HbA1c	0,254	0,056	-0,023	0,865	-0,290	0,021	0,336	0,008
Boy SDS	-0,380	0,006	-0,265	0,060	0,124	0,356	-0,110	0,420
VKi	-0,438	0,001	-0,467	0,000	-0,291	0,023	-0,317	0,014
İnsülin dozu	-0,024	0,856	-0,072	0,587	0,293	0,018	-0,024	0,852
Kalsiyum	-0,293	0,036	-0,040	0,765	-0,002	0,987	-0,013	0,918
Fosfor	0,395	0,002	0,564	0,000	0,300	0,017	0,633	0,000
ALP	0,389	0,003	0,570	0,000	0,412	0,001	0,719	0,000
bALP	0,461	0,000	0,636	0,000	0,421	0,001	0,723	0,000
Osteokalsin	0,242	0,069	0,502	0,000	0,342	0,006	0,887	0,000
β-CTx	0,319	0,015	0,555	0,000	0,350	0,005	-	-
Piridinolin	0,703	0,000	-	-	0,202	0,125	0,555	0,000
Deoksipiridinolin	-	-	0,703	0,000	-0,130	0,328	0,319	0,015
Hidroksiprolin	-0,130	0,328	0,202	0,125	-	-	0,350	0,005
Sistatin C	0,006	0,967	0,172	0,230	0,244	0,058	0,552	0,000
Lumber KMD	-0,444	0,001	-0,504	0,000	-0,224	0,083	-0,406	0,001
Z-skorcihaz	-0,044	0,751	-0,019	0,890	0,012	0,928	-0,028	0,834
Z-skorTürkiye	-0,107	0,429	-0,110	0,415	-0,075	0,565	-0,110	0,402
Femur KMD	0,121	0,377	-0,085	0,537	-0,261	0,044	-0,022	0,871
Z-skorcihaz	0,321	0,024	-0,232	0,108	-0,170	0,219	0,258	0,067
Z-skorTürkiye	0,364	0,006	0,217	0,111	-0,156	0,233	-0,166	0,208

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada tip 1 diyabetli hastaların kemik mineralizasyonunu DXA ve biyokimyasal kemik belirteçleri ve bunların serum sistatin C ile olan ilişkileri incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalama 6 (14 ay-13 yaş 8 ay) yıldı. Hastaların 29'u 5-7 yaşında tanı alırken, 10'u pubertal dönemde tanı almıştı. Kalan hastalara farklı yaş grubunda çoğunlukla da beş yaş altında tanı konulmuştu.

Tip 1 diyabetin aynı HLA haplotipini taşıyan kardeşlerde görülme sıklığı % 50 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir.¹⁶ Bu nedenle akraba evliliğinin diyabetin görülme sıklığını arttırması beklenir. Ancak Türkiye'deki akraba evliliği oranı¹⁷² ile hasta grubundaki akrabalık oranı arasında belirgin bir fark yoktu (sırasıyla % 27 ve % 31,8). Hastaların % 53'ünün aile üyelerinin en az birinde diyabet vardı ve bunların sadece % 10'unda ebeveynler arasında akrabalık vardı. Hasta grubundaki aile özellikleri ailesinde diyabetli birey bulunanlarda diyabet gelişme riskinin yaklaşık altı kat arttırdığı¹⁶ bilgisini desteklemektedir.

Çalışmalarda tip 1 diyabetli çocuklarda kemik mineralizasyonu genellikle lomber vertebra dansitometrisi ile değerlendirilmiştir.^{154,155,157,160,173,174} Bu çalışmalarda KMD Z-skor ortalamaları -0,12 ile -2,03 arasında olduğu bildirilmiştir. Hasta grubumuzda lomber vertebra KMD Z-skoru ortalama -0,87±1,47 bulundu. Sağlıklı Türk çocukları verileri ile hesaplanan KMD Z-skoru ortalaması nispeten daha yüksek ancak yine de negatif değerlerde idi (-0,42±1,61).

Bu çalışmada erişkinler için oluşturulmuş WHO kriterlerine göre lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru ölçümleri ile hastaların % 35,4'ünün osteopeni, % 14,5'unun ise osteoporoz ile uyumlu olduğu görüldü. Aynı bölgenin sağlıklı Türk çocukları verilerine göre KMD Z-skorları tekrar hesaplandığında ise osteopeni oranı % 26'ya, osteoporoz oranının ise %9'a düştüğü saptandı. DXA ile yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetli çocuk ve erişkinlerde % 50-60 oranında osteopeni, % 14-20 oranında da osteoporoz görüldüğü bildirilmiştir.^{5,7,8} Türkiye'den Çamurdan ve arkadaşları¹⁷⁴ ise tip I diyabetli hastaların % 29.3'ünde osteopeni, %5.2'sinde ise osteoporoz saptadıklarını bildirmektedirler. Çalışmamızdaki osteopeni ve

osteoporoz oranları genellikle literatür ile uyumlu ancak Çamurdan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan özellikle osteoporoz oranı biraz daha yüksek bulundu.

Bechtold ve arkadaşları¹⁷⁶ tip 1 diyabetli çocuklarda periferik QCT yöntemiyle kemik yapısını değerlendirdikleri çalışmada KMD değerlerini genelde normal referans aralığında olduğunu bildirdiler. Hasta gruplarında VKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasının protektif etkisinin olabileceğini ileri sürdüler. Bu çalışmada cinsler arasında da herhangi bir fark saptamadılar. Seksen sekiz hastanın 18'inde KMD değeri ≤ -2 SD bulduklarını ve bu hastalar ile normal KMD'e sahip hastalar karşılaştırıldığında kemik yapısının erken yaşta diyabet olan ve daha genç yaşta hastalar ile daha kısa ve daha zayıf hastalarda kötüleştiğini gösterdiler. Aynı şekilde Lettgen ve arkadaşları¹⁵² erken yaşta başlayan diyabette kemik yapının daha fazla olumsuz yönde etkilendiğini belirtmektedirler. Çalışmamızda Bechtold ve Lettgenin gözlemlerine benzer şekilde düşük kilolu hastaların KMD Z-skorlarının normal kilolu ve fazla kilolu hastalara göre belirgin düşük olduğunu saptadık. Çalışmamızdaki osteopenik hastaların daha erken yaşta diyabet tanısı aldıkları ancak hastalık sürelerinin de daha uzun olduğu gözlemlendi (Tablo 13-18).

Çocuk ve adolesanlarda osteoporoz tanısı konusu tartışmalı bir konudur. Saptanan KMD değerlerini yorumlamak her zaman kolay olmamaktadır. WHO, postmenapozal kadınlarda KMD T-skoruna göre ≤ -2.5 olmasını osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Bu sınır değer altındaki değerlerde kırık riskinin belirgin derecede arttığı kabul edilmiştir.^{10,11,94,177} Çocukluk yaş grubundaki tip 1 diyabetli çocuklarda yapılmış çalışmaların çoğunda hastalar WHO'un bu kriterlerine göre değerlendirilmiştir.^{5,7,8,174} Ancak International Society for Clinical Densitometry (ISCD)'in çocukluk çağı kemik mineral dansite çalışma grubu (Bone Mineral Density in Childhood Study) 2007 yılında yaptığı toplantıda çocukluk çağında KMD Z-skoru $\leq -2,0$ olanların osteopeni ve bu değer ile birlikte kemik kırığı olan çocukların ise osteoporoz olarak değerlendirilmesi önermiştir.¹³³⁻¹³⁵ Buna göre daha önce birçok çalışmada osteopeni ve osteoporoz olarak değerlendirilen çocukların verileri bu öneriler ışığında tekrar değerlendirilmesi gerekecektir.

ISCD önerilerine göre verilerimizi tekrar değerlendirdiğimizde hastaların hiçbirini geçirilmiş kırık öyküsüne sahip olmadığından osteoporoz tanısı alamamaktadır. Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru $\leq -2,0$ olanlar ise hasta grubunun ancak % 29,5'u oluşturabildiğini saptadık. Hatta Türk çocukları verileri ile oluşturulan KMD Z-skoruna göre ise hastaların sadece % 20,7'sinin osteopenik olduğu görüldü (Tablo 17-18).

Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda KMD'in azaldığı gösterilmiştir.^{139,145,173,174,178-180} Nadir çalışmalarda tip 1 diyabetli hastaların KMD'sinin etkilenmediği söylenmektedir.^{181,182} Buna karşın tip 2 diyabetli erişkinlerde yapılan çalışmaların çoğunda KMD'in arttığı gösterilmiştir.^{5,7,8} Janghorbani⁸ ve Vestergaard⁷ son yıllarda yaptıkları iki meta-analizde her iki tip diyabette kalça kırık riskinin arttığını gösterdiler. Bu riskin tip 1 diyabette yaklaşık altı kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Erişkinlerdeki artmış kırık riski her iki cinste de gözlenmiştir. Ancak vertebral KMD azalmasının yalnız erkeklerde veya yalnız kadınlarda geliştiğini bildiren çalışmalar da vardır.⁶ Vestergaard¹⁸³ ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında yaklaşık 125.000 kırık olgusunu değerlendirdiler. Artmış kırık riskinin tip 1 diyabette daha fazla olduğunu ve diyabetik nefropati dışındaki komplikasyonların ve diğer risk faktörlerinin bu artmış kırık riski üzerinde bir etkilerinin olmadığını gösterdiler. Hasta grubumuzdaki nefropati gelişmiş sekiz olgunun KMD Z-skorumları negatif değerlerde ancak nefropati olmayanlara göre daha iyi skorda olduğu saptandı. Bu da KMD azalması ile kırık riski artışını her zaman açıklayamayacağını desteklemektedir.^{7,8,183-185} Tip 2 diyabette KMD'in etkilenmemesi hatta artması yüksek VKİ'e sahip olmalarına bağlanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar da bu bulguyu destekler şekilde osteopeni ve osteoporoz sıklığı düşük kilolu grupta belirgin şekilde yüksek bulundu (p=0.001). Tip 1 diyabetli olgularda VKİ ile osteopeni/osteoporoz arasında bir korelasyon olmadığını^{179,180} ve olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.¹⁷⁴ Buna karşın tip 1 diyabetteki kadar olmasa da tip 2 diyabetteki kırık riskinin artmış olmasını diyabetlilerin sık düşmelerine, PPAR-gamma agonistlerinin kullanılmasına, fazla ağırlıktan dolayı artmış yüke ve kemik yapısının kalitesinin bozulmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Puberte döneminin zirve kemik kitlesi kazanımında önemli bir dönem olduğu ve puberte dönemleri boyunca kemik kazanımında diğer dönemlere göre hızlı bir süreç geçirildiği bilinmektedir.^{9,10,12,129} Bu nedenle diyabetik bir olguda gözlenen kemik mineralizasyon bozukluğunun olgunun içinde bulunduğu puberte evresinden etkilenmesi beklenir. Kemik mineral kazanım hızının puberte evrelerine göre değişim dinamiği bilinmemektedir. Ancak kemik mineralizasyonunun büyüme hızı ile yakın korelasyon göstermesi nedeniyle, kızlarda puberte evre 2 ve 3, erkeklerde ise puberte evre 3 ve 4' de kemik mineral kazanım hızının daha fazla olması gerektiği çıkarımı yapılabilir. Bununla birlikte Leger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada puberte evre 5 kızlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde KMD azalması saptarken diğer pubertal evrelerdeki kızlarda ve erkeklerde

kontrol grubuna göre bir farklılık saptamadılar.¹⁸⁸ Çalışma grubumuzdaki hastaların lomber vertebra ve femur boynu bölgesindeki osteopeni/osteoporoz görülme oranı her iki cinsten de birbirine yakındı. Ancak kızlarda biraz daha fazla bulundu. Kızlarda ve pubertal dönemdeki hastalarda hem osteoblastik hemde osteoklastik kemik belirteçleri erkekler ve prepubertal dönemdeki hastalara göre daha düşük değerlerde idi. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamda değildi. Bunu yansıması olarak kızlarda ve pubertal dönemde KMD değeri daha düşük bulundu. Bu sonuçlar tip diyabetli hastalarda osteoblastik aktivite ile birlikte osteoklastik aktivitenin de baskılandığını, kız ve pubertal dönemde ise bu baskılanmanın daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Diyabette osteopeni yapması muhtemel cinsiyet ve pubertal dönem dışında birçok faktör suçlanmıştır. Bunların başında insülin yetersizliği gelmektedir. İnsülin yetersizliğinin hastalığın ortaya çıkmasından önce var olması ve insülinin anabolik etkisi nedeniyle tip 1 diyabetli hastaların tanı anında da osteopenik olduğunu gösteren çalışmaların^{174,189,190} yanında hastalığın ilk birkaç yılında metabolik etkilenmenin sonucunda olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁹⁰ Bununla birlikte De Schepper¹⁵⁴ ve Pascual¹⁵⁷ tip 1 diyabetli hastaların ilk yıllarında (ortalama 2,8 yıl ile 3,1 yıl) DXA ile yaptıkları çalışmada KMD Z-skoru ve aynı yaş grubu kontrol grubu karşılaştırdıklarında normal lomber vertebra ve aksiyel apendiküler KMD değerleri saptadılar. Buna karşın Çamurdan¹⁷⁴ ve ark tip 1 diyabetli hastalarının % 25'inde tanı anında osteopeni saptadılar ve osteopeni gelişimi için sınır süresinin 3,6 yıl olduğunu öne sürdüler.

Endojen insülin salınımı ve insülinopeni ile kemik mineralizasyonu arasında kurulabilen ilişkiyi tedavi olarak verilen insülin dozu ile kurmak her zaman mümkün olamamaktadır. Çünkü burada kemik mineralizasyonu üzerindeki bir başka önemli faktör, kan şekeri ve HbA1c düzeyi devreye girer. İnsülin dozu arttıkça kemik yapımı üzerinde olumlu etkisi olması beklenirken, konuya kan şekeri regülasyonu açısından bakıldığında farklı bir yorum ortaya çıkmaktadır; diyabetli olgunun insülin dozunun yüksek olması, kan şekerinin düzenlenebilmesi için daha fazla insüline gereksinimi olması, diğer bir deyişle kemik mineralizasyonunun hiperglisemiden daha fazla etkilenmesi anlamı taşır. İnsülin tedavisi ile kemik mineralizasyon parametrelerinde düzelmenin kaydedildiği pek çok çalışmada, bu düzelmenin kan şekeri kontrolünden mi, verilen insülininden mi kaynaklandığını ayırt etmek mümkün olamamaktadır, çünkü doğal olarak insülin tedavisi ile kan şekeri ve HbA1c düzeylerinde de düzelmeye sağlanmaktadır.^{76,156,190} McNair¹⁹¹ ve ark.'nın erişkin tip 1 diyabetli olgularda yaptıkları çalışma, endojen insülin salınımı ile tedavi amaçlı verilen insülinin

etkilerinin aynı anda gözlemlenmesi açısından önem taşır. Araştırmacılar 1,5 yıl süreli izlemde endojen insülin salınımı artan olgularda kemik kitlesinde düzelme sağlanırken bu süre içerisinde insülin dozu artırılan olgularda kemik kitlesinin başlangıca göre azaldığını saptamıştır. Çalışmaların çoğunda insülin dozu ile KMD ve kemik yapım parametreleri arasında korelasyon bulunamamıştır^{77,81,139,150,153} ancak Leger ve arkadaşları¹⁸⁸ insülin ihtiyacı ile KMD arasında negatif bir korelasyondan söz etmektedirler. Çalışmamızda da osteopenik ve osteoporotik hastaların nispeten daha fazla insülin aldıkları ancak bu fazlalığın istatistiksel anlamı olmadığı gözlemlendi.

Diyabette osteopeniye katkı sunma potansiyeli olan bir diğer faktör de HbA1c düzeyidir. Ancak HbA1c düzeyinin kullanıldığı çalışmaların hemen tümünde KMD ile HbA1c arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.^{79,146,148,150,153,154,155,159,160,174,188} Çocuklarda yapılmış iki çalışmada ise vertebradan alınan ölçümlerle korelasyon kurulamazken, birinde tibia trabeküler diğerinde ise tibia kortikal kemik dansitesi ile -0,30 ve -0,36 düzeylerinde korelasyon gözlenmiştir.^{151,180} Çamurdan ve arkadaşları¹⁷⁴ KMD Z-skoru ile KMD ölçümü yapıldığı dönemdeki HbA1c arasında korelasyon bulamazken, son bir yıl ve hastalık süresi boyunca alınan HbA1c ortalamaları arasında anlamlı korelasyon buldular. Bu bulgu sonucunda KMD Z-skorunun HbA1c’deki akut değişimlerden etkilenmediği, subakut ve kronik süreçte ise HbA1c’ nin KMD Z-skoru üzerinde olumsuz etkisi olduğu ileri sürdüler. Benzer şekilde çalışmamızda son kontroldeki HbA1c ile KMD arasında herhangi bir korelasyon saptanamazken, hastalık süresi arttıkça osteopeni ve osteoporoz sıklığının arttığı gözlemlendi. Seri KMD ölçümleri yapılan diyabetli ratlarda üç, altı, dokuz ve 12.haftada ölçülen değerlerde yalnızca 12.haftada (ratlar için kronik dönem) KMD değeri kontrollerden düşük bulunması¹⁹² hiperglisemiye uzun süre maruziyetin kemik mineralizasyonunu bozduğunu göstermektedir.

Erişkinlerde düşük VKİ’nin artmış kırık riski yarattığı iyi bilinmektedir.¹⁹³ Bu risk KMD düşüklüğü ekarte edildiğinde bile mevcuttur. Çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda yüksek KMD değerleri saptanmış ve bunun nispeten daha yüksek VKİ ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Buna rağmen tip 2 diyabetli hastalarda tip 1 diyabetli hastalarda görülen kadar olmasa da artmış kırık riski mevcuttur.^{7,8} Ancak Hayvan çalışmalarında diyabette görülen artmış kırık riskinin obesiteden bağımsız olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁷ Çalışmamızdaki hastalarda düşük VKİ sahip olanlarda olmayanlara göre daha düşük KMD Z-skoruna sahip oldukları gözlemlendi. Biyokimyasal kemik belirteçleri incelendiğinde düşük kilolu grupta osteoblastik belirteçlerden serum ALP ve bALP normal kilolu gruptan düşük ancak fazla kilolu olanlardan

daha yüksek değerlerde bulundu. İlginç olarak total olarak değerlendirildiğinde osteopenik/osteoporotik olan hastalarda gözlenen düşük serum β CTx, idrar piridinolin ve deokspiridinolin düzeyleri düşük kilolu hasta grubunda normal ve fazla kilolu gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgu düşük kilolu hastalarda osteoklastik aktivitenin arttığını düşündürse de serum osteokalsin ve idrar hidroksiprolin değerleri bunu desteklememektedir.

Osteopeni/osteoporozu olan olgularda da boy SDS' nin düşük olması, kemik mineralizasyon bozukluğunun altında yatan etmenlerden bir tanesinin IGF/IGFBP sistemindeki bozulma olduğunun bir başka göstergesi olabilir. Diyabette boy kısalığı kötü kontrolün bir sonucu olabilir ve IGF-1 düşüklüğü buna katkıda bulunabilir. Aynı zamanda IGF-1 diyabetli hastalarda KMD ile pozitif korelasyon göstermektedir.⁶ Çalışmamızda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri çalışılmadı. Ancak hastalığın tanısından itibaren hastaların boy SDS'leri yıllık hesaplanarak büyümeleri izlendi ve hastaların boy SDS'lerinin gittikçe azaldığı gözlemlendi (şekil 4). Boy SDS'i daha düşük olan hastalarda osteopeni/osteoporoz oranı daha fazla bulundu. Hasta grubumuzda ortalama HbA1c düzeylerinin % 9 dolaylarında olması diyabet kontrolünün kötü olduğunu göstermektedir. Muhtemelen IGF/IGFBP sisteminde etkilenme söz konusudur. Bunun da hem boy kısalığı hem de KMD üzerine negatif etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Erişkin osteoporozunda temel patogenezi kemik turnoverinin özellikle de osteoklastik aktivitenin artışıdır.^{95,97} Tip 1 diyabette ise osteopeni/osteoporozun temel patogenezi kemik kaybıdır.^{5,-8,137,194} Hayvan modellerindeki çalışmalarda mineralleşmede azalma, serum osteokalsin düzeylerinde ve osteoblastik aktiviteyi yansıtan belirteçlerde azalma gözlemlenmiştir.^{6,192,195} Yine hayvan çalışmalarında osteoklastik aktivitenin de azaldığı gözlemlenmiştir.⁶ Carnevale¹⁹⁵ ve arkadaşları yaptıkları bir metaanalizde diyabetli hastalarda biyokimyasal kemik belirteçleri bakılan yedi çalışmayı gözden geçirdiler. Bu çalışmalar hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastaları kapsamaktaydı. Serum osteokalsin düzeyleri her iki tip diyabette de genelde düşük bulunmuş. Ancak Isala¹⁹⁶ ve arkadaşları tip 2 diyabetli olgularında, Kemink¹⁴⁵ ve arkadaşları ise tip 1 diyabetli olgularında serum osteokalsin düzeylerinde bir değişiklik gözlemediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda osteoblastik aktivite belirteçlerinden serum bALP düzeyleri benzer şekilde genelde düşük bulunurken Isala ve Kemink herhangi bir farklılık saptamamış. Bir başka osteoblastik aktivite belirteçi olan serum C terminal propeptid of procollagen düzeylerinde herhangi bir farklılık saptamamışlar. Yine bu çalışmalarda osteoklastik aktivite belirteçlerinden idrar hidroksiprolin ve piridinolin

düzeylei çalışılmış, hidroksiprolin düzeylelerinde genellikle artış saptanıırken piridinolin düzeylelerinde herhangi bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar göz önüne alınırsa kemik turnoverinin azaldığı gözlenmektedir.^{155,174,180,189,190}

Çalışmamızda biyokimyasal kemik belirteçlerinden β CTx hariç hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. İdrar osteoklastik belirteçlerinde piridinolin ve hidroksiprolin kontrol grubunda hasta grubuna göre hafif yüksek, deoksipiridinolin hafif düşük değerlerde idi (Tablo 8). Bununla birlikte bakılan osteoblastik belirteçlerin tümü (serum ALP, bALP ve osteokalsin düzeyleleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde bulundu. Ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. Hasta grubunda osteopeni/osteoporoz olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise osteoblastik aktiviteyi yansıtan belirteçlerden serum ALP, bALP ve osteokalsin düzeylelerinin baskılandığı osteoklastik aktiviteyi yansıtan serum β CTx, idrar piridinolin, deoksipiridinolin düzeylelerinde ise istatistiksel anlamı olmayan bir artış olduğu gözlendi. İdrar hidroksiprolin sonuçları genellikle uyumsuz bulundu. Bu durum hidroksiprolinin hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite belirteçi olması ve nispeten daha az sensitif olmasına bağlandı. Çalışmamızın sonuçları tip 1 diyabetli hayvan ve insan çalışmalarına benzer bir şekilde kemik turnoverinin baskılanmış olduğunu desteklemektedir.

Kemik turnoverindeki baskılanmayı yansıtan bulgulara rağmen biyokimyasal kemik belirteçleri ile lomber vertebra bölgesi KMD Z- skorları arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Ancak femur boynu bölgesi KMD Z-skorları ile osteoblastik belirteçlerin her üçü arasında bir korelasyon gözlendi. Osteoklastik belirteçlerden ise sadece deoksipiridinolin ile bu korelasyon vardı (Tablo 19-20). Baoulin ve arkadaşları¹⁹⁴ tip 1 diyabetli hastalarda serum bALP, osteokalsin ve IGF-1 düzeylelerini kontrol grubuna göre düşük bulurken serum β CTx ve total ALP düzeylelerinde bir farklılık saptamadıklarını rapor ettiler. Çalışmalarında bALP ile IGF-1, β CTx ve total ALP arasında bir korelasyon gözlerken osteokalsin ile herhangi bir korelasyon saptamadılar. Ancak bu çalışmada KMD değerlendirilmediği için biyokimyasal kemik belirteçleri ile osteopeni/osteoporoz arasında bir korelasyondan söz etmemektedirler. Danielson ve arkadaşlarının¹⁹⁶ yaptıkları premenapozal tip 1 diyabetli kadınlarda % 49 oranında KMD düşüklüğü saptadılar. KMD düşüklüğü ile serum osteokalsin ve NTx arasında herhangi bir korelasyon gözlemediler. Benzer şekilde Keminkve arkadaşları¹⁴⁵ tip 1 diyabetli 35 erişkin hastayı da içeren çalışmada erkeklerin % 67'sinde, kadınların % 57'sinde osteopeni ve erkeklerin % 14'ünde osteoporoz saptarken kadınlarda osteoporoz tespit edemediler. Aynı çalışmada biyokimyasal kemik belirteçlerinden bALP, total ALP ve osteokalsin düzeylelerine

bakılmış ve diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark gözlemediklerini bildirdiler. Çalışmamıza benzer şekilde femur boynu bölgesinde düşük KMD değerlerine sahip hastalarda serum bALP ve osteokalsin düzeylerinde azalma saptadılar. Ancak düşük KMD ile biyokimyasal kemik belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon gözlemediklerini rapor ettiler. Tersine Hampson ve arkadaşları¹⁹⁷ 31 tip 1 diyabetli premenapozal hastada yaptıkları çalışmada femur boynu bölgesinde KMD değerlerini ve serum 25 OH D vitamin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulduklarını ve bu durumun serum β CTx ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirdiler.

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalardan birinde Isaia ve arkadaşları¹⁹⁸ ise femur boynu bölgesi KMD değerlerini kontrol grubuna göre yüksek buldular. İlginç bir şekilde bu hastalarda osteoklastik belirteçlerde artış olduğunu bildirdiler. Ancak KMD değerleri ile herhangi bir korelasyondan söz etmemektedirler. Bilindiği gibi osteoklastik aktivite artışı postmenapozal osteoporozda beklenen bir durumdur.

Kemik metabolizmasını değerlendirirken serum kalsiyum, fosfor, PTH ile idrar kalsiyum/kreatin oranını göz önüne almak gerekmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda glukozürinin hiperkalsüriye yol açtığı, bunun hipokalsemi yaratarak PTH'ı arttırdığı ve hipofosfatemi ve hiperfosfatüri yaratarak kemik metabolizmasını etkilediği öne sürülmüştür.^{5,137,187} Aynı şekilde Balint ve arkadaşları¹⁹⁹ tarafından yüksek glukoz düzeyinin kemik matriksinde kalsiyum alımının azalmasına yol açtığını gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli erişkinlerde vitamin D düşüklüğü gösterilmiş ve bunun osteopeniye katkısı olduğu öne sürülmüştür.¹³⁷ Çalışmamızda sadece serum kalsiyum ve fosfor düzeyi çalışıldı. Serum kalsiyum düzeyi diyabetli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek, fosfor düzeyi ise daha düşük bulundu (tablo 8). Her ne kadar serum PTH düzeyi çalışılmasa da fosfor düşüklüğü PTH düzeyinde artışın bir sonucu olabileceği ve bunun osteopeniye katkı sunabileceği düşünülebilir. Nitekim bu savı destekler biçimde osteopeni/osteoporoz olan hastalarda serum kalsiyum düzeyleri hafifçe düşüktü. Ancak serum fosfor düzeyleri hafifçe yüksek bulundu (Tablo 13-15). Kesin bir yargıya ulaşabilmek için serum kalsiyum, fosfor düzeyi ile birlikte serum PTH, 25 OH D vit, idrar kalsiyum, fosfor ve kreatin düzeylerinin de çalışıldıktan sonra bir değerlendirme yapmak daha doğru bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocuk ve adölesanlarda kronik hastalıklara bağlı gelişen osteopeni/osteoporoz tip 1 diyabetli hastalarda olduğu gibi genellikle kemik turnoveri azalması ile birlikte dir.²⁰⁰⁻²⁰⁴ Bu hastalarda osteopeni gelişmesini önlemeye çalışmak, osteopeninin yarattığı ağrının yanı sıra

gelişebilecek kırıklarla hastaların yaşam kalitelerinin kötüleşmesinin önüne geçilebilecek ve daha konforlu bir yaşam olanağı sağlayacaktır. Osteopeni/osteoporozu önlemek için çocuk ve adolesanlarda genellikle uygun dozda vitamin D ve kalsiyum alımı ile fiziksel aktivitenin arttırılması önerilmektedir.^{200,203,204} Sınırlı olgularda özellikle kortikosteroid alımı veya talasemiye bağlı gelişen osteoporozda bifosfonat kullanılmıştır.^{204,205} Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik mineralizasyonunu düzelttiğinden kemik turnoverinin azaldığı kronik hastalık sonucu gelişen osteopeni/osteoporoz olgularında etkin olması beklenmemektedir. Erişkin osteoporozlu hastalarda kalsiyum alımının kırık riskini arttırdığı gözlenmiş ve bu nedenle uygun dozda vitamin D alan hastalara eğer yeterli kalsiyum içeren diyet tüketiyorlarsa ek kalsiyum prepratu önerilmemektedir.²⁰⁶ Bu bilgiler ışığında osteopenik diyabetli hastalara kemik metabolizmasının kötüleşmesine katkı sunan faktörlerin önlenmesinin yanı sıra uygun dozda vitamin D replasmanı ve düzenli fizik aktivite önermek kemik sağlığına olumlu katkı sunacaktır.

İlk olarak serebrospinal sıvı spesifik proteini olarak tanımlanan sistatin C son yıllarda GFR'nin belirteci olarak tanımlanmıştır. Sistatin-C'in sabit üretim hızı, serum düzeyinin stabil olması, moleküler ağırlığının düşük olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmesi, tubuluslardan tamamen katabolize olması ve tubuluslardan sekrete edilmemesi GFR tayininde iyi bir molekül olabileceğini göstermektedir.¹⁶³ GFR tayini için araştırılan düşük moleküllü proteinlere göre GFR ile yakın korelasyon göstermiştir. Serum düzeyi glomerüler aktiviteye bağlıdır. Serum kreatinin değeri ve kreatin klirensi ile anlamlı olarak korelasyon gösterir. Kreatin klirensi saptanmayan durumlarda serum sistatin C değeri kullanılabilir.¹⁶³ Çalışmamızdaki nefropati olan sekiz hastanın serum sistatin C düzeyleri ile nefropati olmayan hastalar arasında herhangi bir fark gözlenmedi ($p=0,359$). Hastalarda GFR ölçümü yapılmadı ancak serum kreatin düzeylerinde de herhangi bir fark yoktu.

Sistatin C osteoblastlar ve osteoklastlarda üretilir ve kemik rezorpsiyon lakunalarına salgılanır.¹⁶⁶ Sistatin C'in aynı zamanda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve osteoklastların farklılaşmasını düzenlediği rapor edilmiştir. Bir raporda da sistatin C'in olgun osteoblast benzeri hücrelerde eksprese edildiği ifade edilmiştir.²⁰⁷ Danjo ve arkadaşları²⁰⁷ farelerde yaptıkları çalışmada sistatin C'nin osteoblastların farklılaşmasını ve invitro kemik iliğinden gelişmiş yeni kemik matriksinin mineralizasyonunu uyardığını gösterdiler. Araştırmacılar sistatin C'nin osteoporoz ve periodontal hastalık gibi osteolitik hastalıkların tedavisinde potansiyel etkilerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu daima hücre dışı kısımda oluşur ve kemik proteinlerinin enzimatik yıkımı ve minerallerin çözülmesini içerir. Kemik matriks proteinlerinin enzimatik yıkımında lizozomal enzimler ve bunlardan sistein proteinazları önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda rekombinant insan sistatin C'nin neonatal fare kalvarial kemik kültüründe PTH ve PTHrP stimülasyonu ile kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁶⁶

Kemik rezorpsiyonunu sağlayan en önemli proteolitik lizozomal enzim olan sistein proteinazları inhibe ederek kemik rezorpsiyonu önlemeye çalışan sistatin-C'nin osteoklastik aktivite artışının olduğu dönemlerde artması beklenmektedir.^{166,168} LaCroix²⁰⁸ ve arkadaşları prospektif çalışmalarında serum sistatin-C düzeyleri yüksek olan postmenapozal kadınlarda kırık gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda tip 1 diyabette kemik turnover azalışını destekler bir şekilde osteopenik/osteoporotik hastalarda serum sistatin-C düzeylerinde istatistiksel anlamı olmayan bir azalma gözlemlendi. Aynı zamanda serum sistatin C ile osteoblastik aktivite belirteçlerinden serum total ALP ve bALP ile arasında pozitif korelasyon saptanması ($r=,406$ $p=0,001$, $r=,427$, $p=0,001$) tip diyabette kemik yapımının yanında kemik resorpsiyonunun da azaldığını desteklemektedir.

Bu çalışma; tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda osteopeninin azımsanmayacak derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Erişkin yaş grubunda tip 1 diyabetin belirgin bir kırık riski taşıması^{7,8,137,184,186,187} ve osteopeninin hastalığın erken dönemlerinde başlaması^{174,189} bu konuyu pediatrik endokrinologların ilgi alanına sokmaktadır. Başlangıçtaki insülin yetersizliği kemik formasyonunu bozması yanı sıra hastalığın uzun seyri sırasında gelişen nefropati, retinopati, nöropati ve periferik vasküler hastalık kemik mineralizasyonunu bozmakta ve ileri yaşlarda kırık riskini arttırmaktadır. Diyabetli hastalarda osteopeniye katkıda bulunabilecek faktörlerin prospektif olarak araştırılması, osteopeniye katkıda bulunan faktörlerin ortadan kaldırılması ve osteopeni gelişmiş olguların tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitelerini arttıracaktır. Bu bilgiler ışığında pediatrik endokrinologların diyabetli hastaların seyri sırasında azımsanmayacak sıklıkta gözlenen osteopeni üzerinde durmaları, gerektiğinde eksersiz önermeleri, kalsiyum ve vitamin D desteği yapmalarının uygun olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hasta grubunda serum kreatinin düzeyinde, sağlıklı çocuk grubunda ise serum β -CTx düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$). Diğer parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmadı.
2. Çalışmamızda hastaların 21 (% 31,8)'nin ebeveynleri birbirleri ile akraba idi, aile üyelerinden en az birinde diyabetli bir kişi bulunanların oranı ise % 53 olduğu saptandı.
3. Çalışmamızda hastaların 35 (% 53)'ü kız geri kalan 31 (% 47)'i ise erkek idi. Erkek hastaların boy SDS'leri kızlara göre daha düşük, serum ALP düzeyleri ise daha yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).
4. Çalışmamızda erkek hastalarda osteoblastik aktiviteyi gösteren belirteçler (serum ALP, bALP, osteokalsin) ile osteoklastik aktiviteyi yansıtan belirteçler (serum β -CTx, idrar deoksipiridinolin, piridinolin ve hidroksipiridinolin) kızlara göre daha yüksek bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Çalışmamızda pubertal dönemdeki hastalarda idrarda osteoklastik aktiviteyi yansıtan biyokimyasal kemik belirteçlerde azalma gözlemlendi. Bu azalma sadece idrar deoksipiridinolin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p=0,029$).
6. Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastaların tanı anındaki boy SDS'leri kızlarda ortalama $-0,08$ düzeylerinde iken hastalık süresince boy kazanımı azalarak ortalama $-0,57$ düzeylerine düştüğü gözlemlendi. Erkeklerde ise tanı anında da boy SDS'leri kızlara göre daha düşük değerlerde (ortalama $-0,48$) idi ve hastalık süresince gittikçe boy kazanımının daha olumsuz etkilendiği gözlemlendi.
7. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyleri kızlarda % 12.14, erkeklerde % 11.74 bulundu. Hastalığın birinci yılında ortalama kızlarda % 7.39, erkeklerde % 8.02 düzeylerine kadar azalma gösterirken sonraki yıllarda gittikçe artarak ortalama % 9 dolaylarında seyrettiği gözlemlendi.
8. Çalışmamızda osteoblastik aktiviteyi yansıtan belirteçlerden serum total ALP ve bALP düzeyleri düşük kilolu grupta daha düşük iken serum osteokalsin düzeyi fazla kilolu grupta daha düşük düzeylerde bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
9. Çalışmamızda osteoklastik aktiviteyi yansıtan serum β -CTx düzeyinde gruplar arasında belirgin bir fark bulunmazken idrar piridinolin ve deoksipiridinolin düzeylerinde fazla kilolu grupta belirgin derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

10. Çalışmamızda düşük kilolu gruptaki hastalarda osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı daha fazla bulundu ($p=0,001$).
11. Çalışmamızda 8 hastada Tip 1 diyabet ile birlikte hipotiroidi, iki hastada ise gluten enteropatisi vardı. Hipotiroidi bulunan hastalar ile hipotiroidi olmayan hastalar arasında antropometrik ölçüler, biyokimyasal kemik belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğunda belirgin fark bir saptanmadı.
12. Çalışmamızda gluten enteropatisi olan iki hasta ile olmayanlar arasında antropometrik ölçümler ile serum fosfor düzeyindeki yükseklik dışında fark yoktu. Ancak kemik mineral yoğunluğunda özellikle hologic marka DXA cihazının software'indeki veriler kullanılarak oluşturulmuş femur boynu bölgesi KMD Z-skorunda istatistiksel anlamda fark bulundu ($p=0,032$). Bu farklılık Türk çocuklarının verileri göz önünde alındığında ortadan kalktığı gözlemlendi ($p=0,206$).
13. Çalışmamızda nefropatili hastalarda serum ALP, bALP ve idrar hidroksiprolin düzeyleri yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,040$, $p=0,022$).
14. Çalışmamızda retinopatili hastalarda idrar hidroksiprolin düzeyinde artış dışında diğer tüm parametrelerde retinopati olmayan hastalarla benzer bulundu.
15. Çalışmamızda Hologic marka dansitometri cihazı ile lomber vertebra bölgesinin KMD Z-skorları hesaplanabilen 62 hastanın 31 (% 50)'i normal sınırlarda bulundu. WHO'un önerdiği kriterlere göre hastaların 22 (% 35,4)'i osteopeni, 9 (% 14,5)'u osteoporoz osteoporoz tanı aldı.
16. Çalışmamızda Hologic marka dansitometri cihazı ile femur boynu bölgesi KMD ölçümlerine göre 66 hastanın 59'unda KMD Z-skoru hesaplanabildi. Bu 59 hastanın 35 (% 59,3)'ü normal sınırlarda iken 16 (% 27,1)'i osteopenik, 8 (% 13,5)' u ise osteoporotik değerlere sahip olduğu gözlemlendi.
17. Çalışmamızda Hologic marka dansitometri cihazı ile hem lomber vertebra hem de femur boynu bölgesi birlikte değerlendirildiğinde hastaların % 37'si osteopenik, % 19,3'ü osteoporotik ve geri kalan % 43,5'unun normal sınırlarda olduğu saptandı.
18. Çalışmamızda Hologic marka dansitometri cihazı ile osteoporotik olanlar hastalarda Boy SDS'leri belirgin olarak düşük bulundu ($p=0,004$).
19. Çalışma grubundaki 66 hastanın 65'inde Türk çocukları için oluşturulmuş veriler kullanılarak lomber vertebra bölgesi KMD Z-skorları hesaplandı. WHO kriterlerine göre 43 (% 66) hastanın normal, 17 (% 26) hastanın osteopenik, 5 (% 8) hastanın da osteoporotik sınırlarda olduğu saptandı.
20. Çalışma grubundaki 61 hastada Türk çocukları için oluşturulmuş veriler kullanılarak femur boynu bölgesi KMD Z-skorları elde edildi. Bunlardan 49 (% 80,3)'ü normal sınırlarda KMD'e sahip iken 10 (% 16,3)'ünün osteopenik ve 2 (% 3,2)'sinin osteoporotik değerlere sahip olduğu saptandı.
21. Çalışmamızda Türk çocukları için oluşturulmuş veriler ile her iki bölge birlikte değerlendirildiğinde WHO kriterlerine göre hastaların % 29'unun osteopenik, % 9,6'sinin osteoporotik ve % 61,2'sinin ise normal sınırlarda olduğu saptandı.
22. Çalışmamızda Hologic marka dansitometri cihazı ile Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skorları elde edilebilen 61 hastanın 43 (% 70,4)'ünün ISCD önerdiği kriterlere göre normal sınırlarda olduğu ve geri kalan 18 (% 29,6)'sının ise osteopenik olduğu

saptandı. Geçirilmiş kırık öyküsü bulunmadığından hastaların hiç biri osteoporoz olarak tanı alamadı.

23. Çalışmamızda ISCD kriterlerine göre Hologic marka dansitometri cihazı ile femur boynu ölçümleri ile KMD Z-skoru elde edilen 53 hastanın 41 (% 77,3)'ünün normal geri kalan 12 (% 22,7)'nin ise osteopenik olduğu görüldü. Kırık öyküsü bulunmadığından femur boynu ölçümlerine göre de hastaların hiçbiri osteoporoz olarak tanı alamadı.
24. Çalışmamızda ISCD kriterlerine göre Türk çocukları verileri ile Lomber vertebra bölgesi KMD Z-skorumna göre hastaların 7 (% 11,2)'sinin osteopeni geri kalan % 87,8 hastanın ise normal sınırlarda olduğu saptandı.
25. Çalışmamızda ISCD kriterlerine göre Türk çocukları verileri ile femur boynu bölgesi ölçümleri ile hastaların 56 (% 91,8)'i normal KMD'e sahip ike 5 (% 8,2)'i osteopenik olduğu saptandı.
26. Çalışmamızda femur boynu ölçümlerine göre osteopenik olan beş hastanın hastalık süreleri daha uzun, boyları daha kısa bulundu ve normal KMD'e sahip hastalar ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,010$). Biyokimyasal kemik belirteçlerden hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi yansıtan belirteçler osteopenik grupta daha düşük bulundu. Bu düşüklük serum bALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).
27. Çalışmamızda osteoblastik kemik metabolizması belirteçlerinden bALP ile yaş, hastalık süresi, HbA1c ve VKİ arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r= -,585$, $p=0,000$, $r= -,263$, $p=0,038$, $r= -,430$, $p=0,001$, $r= -,371$, $p=0,004$) saptanırken cinsiyet ve boy SDS ile herhangi bir korelasyon göstermedi.
28. Çalışmamızda osteoklastik belirteçlerden olan serum β -CTx, idrar piridinolin, deoksipiridinolin ve hidrokspirolin ile bALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r= ,723$, $p=0,000$, $r= ,636$, $p=0,000$, $r= ,461$, $p=0,000$, $r= ,427$, $p=0,001$).
29. Çalışmamızda serum bALP ile femur boynu bölgesi KMD Z-skoru arasında bir korelasyon ($r=,348$, $p=0,013$) saptanırken lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.
30. Çalışmamızda osteoblastik belirteçlerden serum osteokalsin ile klinik parametrelerden sadece yaş arasında bir korelasyon vardı ($r= -,333$, $p=0,008$). Serum osteokalsin, serum total ALP ve bALP ile negatif korelasyon, serum β -CTx, idrar piridinolin ve hidrokspirolin pozitif korelasyona sahipken idrar deoksipiridinolin ile herhangi bir korelasyon göstermedi.
31. Çalışmamızda serum osteokalsin ile KMD arasında femur boynu bölgesi hologic marka cihazın verileri ile hesaplanan KMD Z-skoru dışında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r=,309$, $p=0,029$).
32. Çalışmamızda serum sistatin C ile klinik parametrelerden cinsiyet ve HbA1c arasında korelasyon ($r=,278$, $p=0,030$ ve $r= -,352$, $p=0,006$) saptanırken diğer parametreler ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.
33. Çalışmamızda serum total ALP ve bALP ile serum sistatin C arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=,406$ $p=0,001$, $r=,427$, $p=0,001$). Sistatin C ile osteoklastik belirteçlerden sadece serum β -CTx arasında bir korelasyon vardı ($r=,552$, $p=0,000$).

34. Çalışmamızda serum sistatin C ile femur boynu bölgesi KMD Z-skoru arasında kuvvetli bir korelasyon ($r=,293$, $p=0,041$) saptanırken aynı korelasyon lomber vertebra bölgesi KMD Z-skoru arasında saptanmadı.
35. Çalışmamızda Lomber vertebra bölgesi KMD değerleri ile osteoklastik belirteçler arasında bir korelasyon saptandı. Bu korelasyon aynı bölgenin KMD Z-skorları ile gözlenmedi.
36. Çalışmamızda femur boynu bölgesi KMD Z-skorları ile osteoblastik belirteçler arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Femur boynu bölgesi KMD Z-skorları ile osteoklastik belirteçlerden sadece idrar deoksipiridinolin arasında bir korelasyon saptandı ($r=,321$, $p=0,024$).

KAYNAKLAR

1. **Atkinson MA, Eisenbarth GS.** Type 1 diabetes New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, **2001**; 358:221-229.
2. **Silink M.** Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*, **2002**; 57(suppl1):1-5.
3. **Buysseheart M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, De Coster P, Magnan A, Donckier J.** Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, **1992**; 18:32-37.
4. **Nicodemus KK, Folsom AR.** Type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*, **2005**; 48:1192-1197.
5. **Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J.** Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, **2008**; 34(3): 193-205.
6. **McCabe LR.** Understanding the pathology and mechanisms of type 1 diabetic bone loss. *J Cell Biochem*, **2007**; 102:1343-1357.
7. **Vestergaard P.** Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*, **2007**; 18(4): 427-444.
8. **Jonghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB.** Systematic Review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* **2007**; 166:495-505.
9. **Magarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, Schultz C, Nordin BEC, Cockington RA.** Bone growth from 11 to 17 years: relation to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta Paediatr*, **1999**; 88:139-146.
10. **Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP.** Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest*, **1994**; 93:799-808.
11. **Peate I:** A review of osteoporosis in men: implications for practice. *Br J Nursing*, **2004**; 13:300-306
12. **Rabinovich CE.** Osteoporosis: a pediatric perspective. *Arth Rheu*, **2004**; 50:1023-1025.
13. **Sperling MA.** Diabetes Mellitus in children. **Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB.** *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, **2004**: 1947-1972
14. **ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007.** *Pediatric Diabetes*, **2006**; 7: 343-351

15. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. 16th Ed, *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders Company, **1998**: 973-1059
16. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes mellitus. In *Sperling Pediatric Endocrinology* 3th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, **2008**: 374-421.
17. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatric Endocrinology*, 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker inc, **1996**: 583-598.
18. Özalp İ, Tuncer M, Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi*, **1997**; 18: 1-48
19. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes Mellitus in the child and adolescent. *Cur Ther Endocrinol Metab.*, **1994**; 5: 380-384.
20. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS, et al. *Epidemiology and genetics of diabetes mellitus*. 13th Ed, Baltimore: **1994**: 201-215.
21. Bilginturan N. Tip I diyabet Etiyopatogenezi. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, **1998**; 24-32.
22. Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* **1992**; 258:651-653.
23. Atkinson MA, Macleren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.*, **1994**; 331:1428-1433.
24. Güler Ö, Teker Z. Tıp-I diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid, ve diğer parametrelerle ilişkisi. Ç.Ü.T.F. Uzmanlık tezi, Adana, **2001**.
25. Menon RK, Sperling MA. Child Diabetes. *Med. Clin. North Am.*, **1988**; 15:65-70.
26. Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı tip I diyabet mellit, **1997**; 1-89.
27. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Eng. J. Med.*, **1993**; 309:159-164.
28. Hagopian WA, Michelsen B, Karlson AE. Autoantibodies in IDDM Primarily recognize the 65000 rather than 67000 isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes*, **1993**; 42:631-636.
29. Geptz W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am. J. Med*, **1981**; 70:105-110.
30. Euro diab IDDM Complications Study. *Diabetologia*, **1994**; 37:278-285.
31. Tun RYN, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA, Jhonson C, Hearton D, Botazzo GF, Vergani D, Leslie D. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. *BMJ*. **1994**; 308:1063-1068.
32. Bereket A. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusta Büyüme ve Puberte. III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 21-24 Ekim **1998**, Balcalı-Adana.
33. Bello FA, Sotos JF. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet*, **1990**; 336: 64.

34. **Rogers B, Sills I, Cohen M, et al.** Diabetic ketoacidosis, neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. *Clin Pediatr*, **1990**; 29:241-256.
35. **Genuth SM:** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Current Therapy Endocrinol Metab*, **1994**; 5:400.
36. **Bhatia V, Wolsdorf J:** Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and causative factors. *Pediatrics*, **1991**; 88. 1187-1193.
37. **Bagdade JD:** Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol*, **1976**; 83:27-34.
38. **Gilgor RS, Lazarus GS:** Skin manifestations of diabetes mellitus. *Medical Examination Publishing*, **1983**: 879-893.
39. **Bereket A, Lang CH, Gelata MC, et al.** Effect of insulin on the IGF system in children with new onset insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, **1995**; 80:1312-1317.
40. **Kjaere K, Hagen C, Sando SH.** Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab*, **1992**; 75:524-529.
41. **Saterno M, Argenziano A, Di Maio S, et al.** Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. *Diabetes Care*, **1997**; 20:721-724.
42. **Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J et al.** Mechanism of hypertriglyceridemia in diabetic patients with fasting hyperglycemia. *Diabetology*, **1980**; 18: 441-446.
43. **JD et al.** *Williams Textbook of Endocrinology, 9 th ed.* **1998**; Philadelphia. USA.
44. **Thomas F, Roe, Gertrude C et al.** Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics*, **1991**; 8: 178-182.
45. **Yüksel B:** İnsüline bağımlı diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda kronik komplikasyonların erken göstergeleri. III. *Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi* 21-24 Ekim **1998**, Balcalı-Adana.
46. **Higgins PT, Garlick RL, Bunn HF:** Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells; role of glucose permeability. *Diabetes*, **1982**; 31:743-748.
47. **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: 977-986.
48. **Monnier VM, Vish W, Frank KE, et al.** Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*, **1986**; 314:403-408.
49. **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: 1395-1403.

50. **Sima AF, Bril X, 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: 548-555.
51. **Andersan S, Brenner B:** Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Diabetes*, **1988**; 4: 163-177.
52. **Wirta O, Pasternack A, Lasppala P et al.** Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non insulin dependent diabetic subjects. *Clin Nephrology*, **1996**; 1: 10-17.
53. **Trevar J, Janices, Raelene F et al.** Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study II: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Diabetes*, **1990**; 39: 1116-24.
54. **Chiarelli F, Verrotti A, Morgesel G.** Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol*, **1995**; 9: 154-158.
55. **Danne I, Kordonouri O, Hövener G et al.** Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med*, **1997**; 14: 1012-1025.
56. **Karavanaki K, Davies AC, Morfen WH et al.** Autonomic function in a cohort of children with diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **1997**; 110: 599-602.
57. **Couper JJ, Larbe CF, Byrne GC et al.** Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with IDDM. *Diabet Med*, **1997**; 149: 766-771.
58. **Shield JP, Hunt LP, Baum JO.** Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: Which method? *Arch Dis Child*, **1995**; 72: 524-526.
59. **Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangill R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH.** Microalbuminuria in type I diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int*, **2001**; 60: 219-227
60. **Janner Eberhard Knill S, Diem P, et al.** Persistent microalbuminuria in adolescents with type-1 diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty, results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr*, **1994**; 153: 403-408.
61. **Dahlquist G, Rudberg S.** The prevalence microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relationship to puberty. *Acta Pediatr*, **1987**; 76:795-800.
62. **Mathiensen ER, Ronn B, Storm B, et al.** The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes; A 10 year prospective study. *Diabetic Med*, **1995**; 12:482-487.
63. **Charles M, Clanck JR.** Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **1999**; 22:570-573.
64. **ISPAD-IDG/WHO (EUROPEAN REGION) Policy Group.** Consensus guidelines for the management of type-1 diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Freund Publishing House, Ltd.* **1995**:1-40.

65. **Dahlquist G.** The etiology of the type 1 diabetes. An. Epidemiological perspective. *Acta Paediatr suppl*, **1998**; 425: 5-10.
66. **Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA.** Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, **2002**; 51 :1884 -1888.
67. **Zhang L, Krzentowski G, Albert A and J. Lefebvre P.** Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care*, **2001**; 24: 1275-1279.
68. **A. Han L, Drash MD.** Screening for Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **1996**; 19: 20-22.
69. **Falck A, Laatikainen L.** Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand*, **1998**; 76: 278-240.
70. **Heesom AE, Mill Ward A, Dermalive AG.** Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with polymorfism at the 5' end of the aldose reductase gen. *J Neural psychiatry*, **1998**; 64: 213-216.
71. **Bognetti E, Calori G, Meschi F et al.** Microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *J of Paediatr Endocrinol and Metab*, **1997**; 10: 587-592.
72. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR.** Bone biology part 1. *Bone Joint Surg*, **1995**; 77:1256.
73. **Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM.** Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*, **1996**; 17: 333-368.
74. **Pietschmann P, Gruber R, Peterlik M.** Pathophysiology and aging of bone: *Radiology of osteoporosis*. 1th Ed. Baert AL, Sartor K (eds) Springer-Verlag, Heidelberg-Germany **2003**, S: 3-24.
75. **Root AW.** Disorders of bone mineral metabolism: normal homeostasis. In *Sperling Pediatric Endocrinology* 3th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, **2008**:74-126.
76. **Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummeri E, Passeri M.** Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int*, **1989**; 45:331-336.
77. **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**; 29:584-591.
78. **Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W.** Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analyses of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia*, **1988**; 31:892-895.
79. **Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Ogelsby GW, Brouhard BH, Travis LB.** Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Paediatr*, **1992**; 120:541-545.
80. **Srivastava T, Alon US.** The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Ped*, **2003**; 162:735-751.

81. **Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J.** Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes*, **1988**; 37:8-12.
82. **Manolagas SC, Jilka RL.** Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. *N Engl J Med*, **1995**; 332:305-311.
83. **Roodman GD.** Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*, **1996**; 17:308-332.
84. **Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Kemik.** Çeviri: Aytekin Y, *Temel Histoloji*, 7. Baskı. İstanbul, Bariş Kitabevi, **1993**: 170-195.
85. **Stevenson JA, Marsh MS.** Osteoporosis Atlases. 2. Ed, New York, Parthenon Publishing Group. **2000**.
86. **Comston J.** The pathogenesis of osteoporosis. Arden NG and Spector TD (Eds). *Osteoporosis Illustrated*. London, **1998**: 17-35.
87. **Cooper C.** Femoral neck bone density and fracture risk. *Osteoporosis Int*, **1999**; 9:24-26.
88. **Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR.** Bone biology part 2. *Bone Joint Surg*, **1995**; 77:1277.
89. **Dequer J.** Bone structure and function. Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 1th Ed, London, Mosby, **1994**.
90. **Köseoğlu M.** Mineral ve kemik metabolizması. Çeviri editörü. Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 1. Baskı, Ankara, **2005**: 795-821.
91. **Riggs BL, Melton LJ.** Involutional osteoporosis. *N Eng J Med*, **1996**; 314:1676-1686.
92. **Marcus R, Feldman D, Kelsey J.** *Osteoporosis* 1th Ed. London, Academic Press, **1996**.
93. **Aubin JE, Bonny E.** Osteoprotegerin and its ligands: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis*, **2000**; 11:905-913.
94. **Kanis JA, Delmas PD, Burckhart P, Cooper C, Torgerson D.** Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis*, **1997**; 7:390-406.
95. **Seibel MJ.** Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am*. **2003**; 82:83-113.
96. **Watts NB.** Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem*, **1999**; 45:1359-1368.
97. **Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP.** Biochemical markers of bone metabolism. **Becker KL.** *Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism*. 3th Ed, Philedelphia, Lippincott Publishers, **2002**: 548-546.

98. Eastel R, Blumson A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol*, 1997; 24(6):1215-1217.
99. Delmas PD, Eastell R, Garnero P. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis*, 2000; 6:2-17.
100. Robins SP, Duncan A, Wilson N, Evans BJ. Standardization of pyridinium crosslinks, pyridinolin and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem*, 1996; 42:1621-1626.
101. Waelchline R, Beerli C, Meigel H, Revesz L. First total synthesis of the bone resorption markers deoxypyridinoline and hydroxypyridinoline. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997; 7:1831-2836.
102. Szulc P, Seman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis*, 2000; 11(4):281-294.
103. Sindel D. Osteoporosis tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri*, 2002; 2:17-29.
104. Woitke HW, Scheidt-Nave C, Kissling C. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: result of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(1):68-71.
105. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; 27:303-323.
106. Hannon RA, Clowes JA, Egleton AC, Hadari AA. Clinical performance of immunoreactive tartrate resistant acid phosphatase isoform 5 b as a markers of bone resorption. *Bone*, 2004; 34:187-194.
107. Gaumet N, Seibel MJ, Coxam V, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP. Influence of ovariectomy and estradiol treatment on calcium homeostasis during aging in rats. *Arch Physiol Biochem*, 1997; 105(5):435-444.
108. Hashimoto K, Nozaki M, Yokoyama M, Sano M, Nakano H. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in oophorectomized women as markers for bone resorption. *Maturitas*, 1994; 18(2):135-142.
109. Stěpán JJ, Pospíchal J, Presl J, Pacovský V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 1987; 8(5):279-284.
110. Woitge HW, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I, Müller M, Schmidt-Gayk H, Baertsch P, Ziegler R, Seibel MJ. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *J Bone Miner Res*, 1998; 13(12):1797-1804.
111. Nyquist F, Ljunghall S, Berglund M, Obrant K. Biochemical markers of bone metabolism after short and long time ethanol withdrawal in alcoholics. *Bone*, 1996; 19(1):51-54.
112. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87(2):666-674.

113. Cortet B, Cortet C, Blanckaert F, d'Herbomez M, Marchandise X, Wémeau J-L, Decoux M, Dewailly D. Quantitative ultrasound of bone and markers of bone turnover in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int*, **2001**; 12(2):117-123.
114. Schoon EJ, Geerling BG, Van Dooren IM, Schurgers LJ, Vermeer C, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Abnormal bone turnover in long-standing Crohn's disease in remission. *Aliment Pharmacol Ther*, **2001**; 15(6):783-792.
115. Zipfel S, Seibel MJ, Löwe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**; 86(11):5227-5233.
116. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, **1994**; 78(4):955-959.
117. King CS, Weir EC, Gundberg CW, Fox J, Insogna KL. Effects of continuous glucocorticoid infusion on bone metabolism in the rat. *Calcif Tissue Int*, **1996**; 59(3):184-191.
118. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, Birkenhäger JC, Pols HA. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ*, **1996**; 312: 482-483.
119. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, **2002**; 346(9):653-661.
120. Fiore CE, Pennisi P, Tandurella FG, Amato R, Giuliano L, Amico A, Sciacchitano GS, Caschetto S. Response of biochemical markers of bone turnover to estrogen treatment in post-menopausal women: evidence against an early anabolic effect on bone formation. *J Endocrinol Invest*, **2001**; 24(6):423-429.
121. Horowitz M, Wishart JM, Need AG, Morris HA, Nordin BE. Effects of norethisterone on bone related biochemical variables and forearm bone mineral in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **1993**; 39(6):649-655.
122. Watts NB, Jenkins DK, Visor JM, Casal DC, Geusens P. Comparison of bone and total alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Osteoporos Int*, **2001**; 12(4):279-288.
123. Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**; 85(10):3537-3540.
124. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*, **2002**; 77:453-468.
125. Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab*, **2004**; 22:287-292.

126. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endoc Metab Dis*, **2004**; 5:261-268.
127. Arasil T. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması: Osteoporoz. Birinci baskı. Kutsal YG (ed) İstanbul **1998**: 1-7.
128. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr*, **2009**; 21(1):77-82.
129. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JPH. 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**; 75:1060-1065.
130. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, Parfitt AM. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone*, **2000**; 26(2):103-109.
131. Rauch F. Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. *Pediatr Nephrol*, **2006**; 21(4):457-62.
132. Grampp S: Densitometry in clinical practice: *Radiology of Osteoporosis*. 1st. Ed. Baert AL, Sartor K (eds) Springer-Verlag, Heidelberg-Germany **2003**, S: 167-174
133. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*, **2008**; 11(1):43-58.
134. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Silverman S. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*, **2008**; 43(6):1115-1121.
135. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Silverman S, Bishop NJ, Leonard MB, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int*, **2008**; 19(10): 1369-1378.
136. Hough FS. Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus Part I. An overview. *S Afr Med J*, **1987**; 72:116-119.
137. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, **2007**; 22(9):1317-1328.
138. Kayath MJ, Tavares EF, Dib SA, Vieira JG. Prospective bone mineral density evaluation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, **1998**; 12(3):133-139.

139. 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. *Calcif Tissue Int*, 1996; 58(5): 316-319.
140. Giacca A, Fassina A, Caviezel F, Cattaneo AG, Caldirola G, Pozza G. Bone mineral density in diabetes mellitus. *Bone*, 1988; 9:29-36.
141. Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeno GA, Brandao C, Ramalho AC, Kasamatsu TS, Kunii I, Hayashi LF, Dib SA, Vieira GH. Vitamin D receptor gene polymorphism: correlation with bone mineral density in a Brazilian population with insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 1998; 8:204-210.
142. Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1990; 227:325-327.
143. Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 1998; 8:399-403.
144. Rozadilla A, Nolla JM, Montana E, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Soler J, Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine*, 2000; 67:215-218.
145. Kemink SAG, Hermus ARMM, Swinkels LMJW, Lutterman JA, Smals AGH. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23:295-303.
146. Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, Mallon J, Avioli LV. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 53:1154-1159.
147. Hough FS. Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus Part II. Clinical studies in 206 patients with type 1 diabetes. *S Afr Med J*, 1987; 72:120-126.
148. Leon M, Larrodera L, Lledo G, Hawkins F. Study of bone loss in diabetes mellitus type 1. *Diab Res Clin Prac*, 1989; 6: 237-242.
149. Wiske PS, Wentworth SM, Norton JA, Epstein S, Johnston CC. Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism*, 1982; 31:848-854.
150. Saggese G, Bertelloni G, Baroncelli GI, Federico G, Calisti L, Fusaro C. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Helv Paediat Acta*, 1988; 43:405-414.
151. 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.
152. Lettgen B, Hauffa B, Mohlmann C, Jeken C, Reiners C. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res*, 1995; 43(5):173-175.

153. **Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall D, Brown LJ, Elliot JR, Wells JE, Turner JG.** A population based study of bone mineral density in women with long standing type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diab Res Clin Prac*, **1998**; 40: 31-38.
154. **DeSchepper J, Smitz J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O.** Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res*, **1998**; 50:193-196.
155. **Ersoy B, Gökşen D, Darcan Ş, Mavi E, Öztürk C.** Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. *Indian J Pediatr*, **1999**; 66:375-379.
156. **Goodman WG, Hori MT.** Diminished bone formation in experimental diabetes. *Diabetes*, **1984**; 33:825-831.
157. **Pascual J, Argente J, Lopez MB, Munoz M, Martinez G, Vazquez MA, Jodar E, Perez-Cano R, Hawkins F.** Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calsif Tissue Int*, **1998**; 62:31-35.
158. **Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Ogelsby GW, Brouhard BH, Travis LB.** Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*, **1992**; 120: 541-545.
159. **Roe TF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsans V.** Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism*, **1991**; 40:967-971.
160. **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**; 58:266-272.
161. **Verhaeghe J, Suiker AMH, Nyomba BL, Visser VJ, Einhorn TA, Dequeker J, Boullion R.** Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology*, **1989**; 124:573-582.
162. **Verhaeghe J, Van Herck E, Visser WJ, Suiker AMH, Thomasset M, Einhorn TA, Fiaerman E, Boullion R.** Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. *Diabetes*, **1990**; 39:477-482.
163. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP.** Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*, **1995**; 47(1):312-318.
164. **Ghiso J, POns-Estel B, Frangione B.** Hereditary cerebral amyloid angiopathy; the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biopsy Res Common*, **1986**; 136(2):548-554.
165. **Ekiel I, Abrahamson M.** Folding-related dimerization of human cystatin C. *Am Soci Biochem Mol Bio*, **1996**; 271(3):1314-1321.
166. **Lerner UH, Johansson L, Ransjö M, Rosenquist JB, Reinholt FP, Grubb A.** Cystatin C, an inhibitor of bone-resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand*, **1997**; 161: 81-92.

167. Yılmaz T, Tjüji Y, Goto T, Kido MA, Nishijima K, Moroi R, Akamine A, Tanaka T. Comparison in localization between cystatin C and cathepsin K in osteoclasts and other cells in mouse tibia epiphysis by immunolight and immunoelectron microscopy. *Bone*, **2001**; 29: 42-53.
168. Brage M, Abrahamson M, Lindström V, Grubb A, Lerner UH. Different cysteine proteinases involved in bone resorption and osteoclast formation. *Calcif Tissue Int*, **2005**; 76:439-447.
169. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem*, **1999**; 371:137-144.
170. Takuwa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. serum cystatin C values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Pediatr Int*, **2002**; 44:28-31.
171. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom*, **2006**; 9(1):84-90.
172. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998 Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve Macro International Inc, Ankara, **1999**.
173. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, Weisinger JR. 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(3):413-419.
174. Camurdan MO, Ciaz P, Bideci A, Demirel F. Role of hemoglobin A(1c), duration and puberty on bone mineral density in diabetic children. *Pediatr Int*, **2007**; 49(5):645-651.
175. Vargas DM, Rigotti T, Gütz CN, Lobe MC, Fernades Jde A. Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes *J Pediatr (Rio J)*, **2003**; 79(3):253-258.
176. Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K, Noelle V, Bonfig W, Schwarz HP. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics*, **2006**; 118(3):627-634.
177. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, **2008**; 42(3):467-475.
178. Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, **1998**; 8(5):399-403.
179. Saha MT, Sievänen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos Int*, **2008**; 13. [Epub ahead of print]
180. Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, **2004**; 145(5):662-669.
181. Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM, Quin JD, Fraser WD, Logue FC, Cowan RA, Boyle IT, MacCuish AC. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, **1993**; 10(2):129-133.

182. Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi MA, Turba F, Frisone F, Guarneri MP, Chiumello G. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner*, **1990**; 8(1):23-30.
183. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int*, **2009**; 84(1):45-55.
184. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **2007**; 14(6):429-435.
185. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int*, **2003**; 73(6):515-519.
186. Melton LJ 3rd, Riggs BL, Leibson CL, Achenbach SJ, Camp JJ, Bouxsein ML, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**; 93(12):4804-4809.
187. Epstein S, Leroith D. Diabetes and fragility fractures - a burgeoning epidemic? *Bone*, **2008**; 43(1):3-6.
188. Léger J, Marinovic D, Alberti C, Dorgeret S, Chevenne D, Marchal CL, Tubiana-Rufi N, Sebag G, Czernichow P. Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes mellitus is linked to female sex, low insulin-like growth factor type I levels, and high insulin requirement. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**; 91(10):3947-3953.
189. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2001**; 14(5):525-528.
190. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2005**; 289(5):735-745.
191. McNair P, Christiansen C, Christensen MS, Madsbad S, Faber OK, Binder C, Transbøl I. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a 1 1/2 years follow-up study in sixty patients. *Eur J Clin Invest*, **1981**; 11(1):55-59.
192. Waud CE, Marks SC, Lew R, Baran DT. Bone mineral density in the femur and lumbar vertebrae decreases after twelve weeks of diabetes in spontaneously diabetic-prone BB/Worcester rats. *Calcif Tissue Int*, **1994**; 54: 237-240.
193. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, **2005**; 16(11):1330-1338.
194. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Dooms L, Lesaffre E, Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, **1995**; 80(4):1194-1202.
195. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, **2004**; 20(3):196-204.
196. Danielson KK, Elliott ME, Lecaie T, Binkley N, Palta M. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int*, **2008**; 2. [Epub ahead of print]
197. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia*, **1998**; 41(11):1314-1320.

198. **Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, Tagliabue M, Molinatti GM.** Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, **1999**; 36(1-2):35-38.
199. **Balint E, Szabo P, Marshall CF, Sprague SM.** Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone*, **2001**; 28(1):21-28.
200. **Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, Henderson CJ, Huang B, Kramer S, Ranz J, Heubi J, Glass D.** Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Arthritis Rheum*, **2008**; 58(12):3932-3940.
201. **van de Ven AC, Erdtsieck RJ.** Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *Neth J Med*, **2008**; 66(10):428-432.
202. **Munns CF, Cowell CT.** Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, **2005**; 5(3):262-272.
203. **Krupa B, Miazgowski T.** Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**; 90(5):2828-2830.
204. **Sochett EB, Mäkitie O.** Osteoporosis in chronically ill children. *Ann Med*, **2005**; 37(4):286-294.
205. **Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A, Savva SC, Efstathiou E, Savvides I, Christou S.** Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*, **2008**; 6(Suppl 1):144-148.
206. **Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R.** New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin*, **2008**; 24(5):1363-1370.
207. **Danjo A, Yamaza T, Kido MA, Shimohira D, Tsukabo T, Kagiya T, Yamashita Y, Nishijima K, Masuko S, Goto M, Tanaka T.** Cystatin C stimulates the differentiation of Mouse osteoblastic cells and formation. *Biochemical & Biophysical Research Communication*, **2007**; 360: 199-204.
208. **LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak MG, Ott SM, Robbins J, Curb JD, Leboff M, Bauer DC, Jackson RD, Kooperberg CL, Cummings SR.** Cystatin-C, renal function, and incidence of hip fracture in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*, **2008**; 56(8):1434-1441.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Nuri Özbek

Doğum Tarihi ve Yeri : 02.03.1961 / Adıyaman-Kahta

Medeni Hali : Evli

Adres : Selahattin Yazıcıoğlu Cad. H.Cemal Kalan Apt Kat 6
No 16
Yenişehir/Diyarbakır

Telefon : 0 (532) 6946399

Fax :

E-Mail : drmnozbek@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :

Görev Yerleri : Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği

Alınan Burslar :

Yabancı Dil (ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :

