



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TİP1 DİYABETİK ERİŞKİNLERDE OSTEOPOROZ

Dr. Semir BAYAR
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR
2006

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TİP1 DİYABETİK ERİŞKİNLERDE OSTEOPROZ
Danışman: Doç. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

Dr.Semir BAYAR
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR
2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
ÖZET	2
ABSTRACT	3
1- GİRİŞ VE AMAÇ	4
2- GENEL BİLGİLER	5
2.1.Diyabetes Mellitüs	5
2.2.Osteoporoz	8
2.3.Kemik Turnoverinin Biyokimyasal Markırları	15
2.4.Diyabet ve Osteoporoz	20
3- OLGULAR VE YÖNTEMLER	22
4- BULGULAR	24
5- TARTIŞMA	31
6- KAYNAKLAR	36

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Fikri CANORUÇ'a, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, , Emekli Hocamız Sayın Prof. Dr. Bünyamin IŞIKOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Sayın Prof. Dr. Vedat GÖRAL'a, Sayın Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Orhan YAZANEL'e, Sayın Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, Sayın Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ'ye Sayın Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet DURSUN'a, Sayın Doç. Dr. Kendal YALÇIN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Dede ŞİT'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerif YILMAZ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ramazan DANIŞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şenay ARIKAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadim BAYAN'a ve tez hocam Sayın Doç. Dr. Alparslan TUZCU'ya teşekkür ederim.

Tezimin bazı biyokimyasal analizlerinin yapılmasında katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Naime CANORUÇ'a ve Yrd. Doç. Dr. Ebru KALE'ye teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

DEXA:	Dual X-ray absorbsiyometri
ALP:	Alkalen fosfataz
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-BP3:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3
BMD:	Kemik mineral dansitesi
HbA1C:	HemoglobinA1C
PGE2:	ProstoglandinE2
TGFb:	Transforming growht faktör beta
PTHrP:	Parathormon ile ilişkili peptit
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
DFA:	Dual foton absorbsiyometri
PYD:	Piridinolin
DPD:	Deoksipiridinolin
BMI:	Vücut kitle indexi
Ca:	Kalsiyum
P:	Fosfor
HLA:	Human lökosit antijen
GAD:	Glutamik asit dekarboksilaz
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
HPLC:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
GGT:	Gama glutamil transpeptidaz
A.D:	Anlamlı değil

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada 43 tip 1 diyabetik erişkin ve 41 kontrol grubunu karşılaştırarak osteoporoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Olgular ve Yöntemler: Hasta ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesi DEXA yöntemi ile ölçüldü. Her iki grubun yaş, boy, ağırlık, BMI, bel/kalça çevresi, günlük Ca alımı belirlendi. Kemik yıkım markırı olarak deoksipiridinolin, piridinolin, idrarda Ca ve fosfor, kemik yapım markırı olarak osteokalsin, ALP, IGF- 1, IGF-BP3 her iki grupta ölçüldü. Ayrıca plazma HbA1c, kortizol, albumin, LDL, trigliserit çalışıldı. Diyabet ve kontrol grubunun kreatinin klirensi hesaplandı. Her iki grubun karşılaştırılmasında independent t testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Diyabetik grupta lumbal total BMD (sırasıyla 0.88 ± 0.1 , 0.93 ± 0.1 g/cm² ; $p < 0.05$), total femur BMD (sırasıyla 0.93 ± 0.14 , 0.99 ± 0.1 g/cm²; $p < 0.05$) ve total femur Z- skoru (sırasıyla -0.16 ± 1 , 0.53 ± 0.7 , $p < 0.005$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. Yaş, boy, ağırlık, BMI, bel/kalça oranı, günlük Ca alımı bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). İdrar DPD/ kreatinin düzeyi (sırasıyla 7.6 ± 6.1 , 4.9 ± 3.8 pmol/μmol; $p < 0.05$), kan ALP düzeyi (sırasıyla 113 ± 62 , 74 ± 18 U/L; $p < 0.001$), IGF-BP3 düzeyi (sırasıyla 5.4 ± 0.9 , 4.7 ± 1 μg/ml; $p < 0.001$) istatistiksel olarak yüksekti. Diyabet grubunun kreatinin klirensi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı (sırasıyla, 80 ± 24 ml/dk, 95 ± 17 ml/dk. $p < 0.01$). Serum kortizol düzeyleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (sırasıyla, 14.7 ± 3 μg/dl, 12.8 ± 2.7 μg/dl, $p < 0.005$). Her iki grupta bakılan HbA1c ile total lumbal ve sol kalça BMD arasında negatif korelasyon saptandı. (sırasıyla, $r = -0.260$ $p < 0.05$, $r = -0.242$ $p < 0.05$)

Sonuçlar:

- 1- Tip 1 diyabetik hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma vardır. Artmış kemik turnoveri bunun neden olabilir.
- 2- Tip 1 diyabetik hastalarda artmış kortizol düzeyi kemik mineral dansitesinde azalmadan sorumlu olabilir.
- 3- Tip 1 diyabetik hastalarda kötü metabolik kontrol kemik mineral dansitesinde azalmaya katkıda bulunuyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kemik mineral dansitesi, deoksipiridinolin, tip 1 diyabet

ABSTRACT

Objective: In this study we aim to investigate the association of osteoporosis and type 1 diabetes in 43 type 1 diabetic subjects and 41 control subjects.

Subjects and Methods: Bone mineral density of both groups were measured by DEXA. Age, BMI, waist/ hip ratio, daily calcium consumption were determined in both groups. Twenty-four hours urinary calcium, phosphorus, deoxypyridinoline and pyridinoline were measured. Osteocalcin ALP, IGF- 1, IGF-BP3, HbA1c, cortisol, albumin, LDL and triglyceride were measured in both groups. Creatinine clearance of the groups were calculated. Independent t-test and chi- square test were used to compare the groups. Pearson's correlation test was used for correlation analysis.

Results: Age, body weight, BMI, waist/ hip ratio, daily calcium consumption of diabetics were not different from the control group ($p>0.05$). Total lumbar BMD (0.88 ± 0.1 ; 0.93 ± 0.1 g/cm² respectively; $p<0.05$) total femur BMD (0.93 ± 0.14 , 0.99 ± 0.1 g/cm² respectively; $p<0.05$) and total femur Z- score (-0.16 ± 1 , 0.53 ± 0.7 respectively; $p<0.005$) of the diabetic group were statically lower than control group. Urine DPD/ creatinine level (7.6 ± 6.1 , 4.9 ± 3.8 pmol/ μ mol, respectively; $p<0.05$), serum ALP level (113 ± 62 , 74 ± 18 U/L respectively; $p<0.001$), IGF-BP3 level (5.4 ± 0.9 , 4.7 ± 1 μ g/ml respectively; $p<0.001$) of diabetic groups were statically higher than control group. Creatinine clearance was determined statically lower than control group (80 ± 24 , 95 ± 17 ml/ minute respectively; $p<0.01$). Serum cortisol levels in diabetic group were statically higher than control group (14.7 ± 3 , 12.8 ± 2.7 μ g/dl respectively; $p<0.005$). HbA1c levels were negatively correlated with both left hip BMD and total lumbar BMD. ($r=-0.260$ $p<0.05$, $r=-0.242$ $p<0.05$ respectively)

Conclusions:

- 1- Bone mineral density of type 1 diabetic patient were decreased due to increased bone turnover
- 2- Increased cortisol level in type 1 diabetic patient may lead decreasing of bone mineral density.
- 3- Poor metabolic control in type 1 diabetic patient may negatively affected bone mineral density.

Key words: Osteoporosis, bone mineral density, deoxypyridinoline, type 1 diabetes

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, çok nedenli ve en sık rastlanan iskelet sistemi hastalığıdır.

Kemik kitlesi ölçümleri, hem osteoporoz tanısının hem de fraktür riskinin belirlenmesinde en önemli parametrelerdir. Dual X-ray absorpsiyometri, pek çok merkezde kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için standart hale gelmiş, yüksek doğrulukta bir X-ray tekniğidir. Herhangi bir iskelet bölgesi için kullanılabilmesine rağmen klinikte genellikle lumbal omurga ve kalça için kullanılmaktadır.

Diyabetes Mellitus, insülin yokluğu veya etkisizliği ile ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalansı %7,2 olarak saptanmıştır. Ortalama %10 kadarı Tip1 diyabettir.

Osteoporoz konusunda riskli gruplardan birisi de kronik metabolik hastalıklardır. DM ün (özellikle tip1) de bunlardan birisi olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, tip1 diyabetli erişkinlerde DEXA yöntemi ile osteoporoz varlığını araştırmaktır. Burada kemik yapım-yıkım markırları ve diyabetin komplikasyonları ilişkili parametreleri de çalışmamıza dahil ettik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus:

DM, insülin sekresyonu eksikliği veya insülin rezistansı ve yetersiz insülin sekresyonu birlikteliği ile seyreden bir metabolizma bozukluğudur (1).

Tip 1 DM otoimmün süreç ile pankreas beta-hücrelerinin destrüksiyonu sonucu oluşur. Tip 2 DM daha sık görülür ve kompensatuar insülin sekresyonundaki defekt ve insülin rezistansı sonucu oluşur (1).

Tanı Kriterleri:

- 1) Diyabetin klasik semptomları (poliüri, susuzluk, izah edilemeyen kilo kaybı, görme bozukluğu) ve herhangi bir zamanda plazma glukozunun 200 mg/dl'den yüksek olması
- 2) En az 8 saatlik açlık sonrası plazma glukozunun 126 mg/dl nin üzerinde olması
- 3) 75 gr. OGTT den sonra 2. saatte plazma glukozunun 200 mg/dl nin üzerinde olması.

1997 de ADA tarafından diyabetin tanısı için bu kriterler oluşturulmuştur (2).

Etyoloji:

Tip 1 DM T-lenfositlerin pankreas adacık hücrelerini infiltre etmesi ve insülin üreten beta hücrelerini tahrip etmesi ile olan, otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir. GAD, beta hücrelerinde spesifik otoimmüniteyi tetikleyen çok güçlü aday antijendir (3). Tip1 DM lü hastaların büyük çoğunluğu tanı zamanında antiGAD antikorlarına sahiptir. Bununla beraber, hem genetik hem de çevresel faktörler, otoimmün sürecin başlangıcında önemli faktörler olarak birlikteliğe sahiptir. 20.kromozomal bölge, tip 1 diyabet gelişimi ile bağlantılıdır. Tip1 diyabet tanımlanan önemli gen lokusu, HLA gen bölgesi içinde bulunur. HLA-DQ molekülleri temel öneme sahiptir. Fakat HLA-DR molekülleri HLA-DQ ile oluşmuş riski modifiye edebilir (4).

Genetik faktörler ile etkileşime giren çevresel ajanlar tip 1 diyabet etyolojisinde birlikteliğe sahiptir. Enterovirüslerin, hastaların önemli bir oranında beta hücre zararlanmasını tetiklemede potansiyel role sahip olduğu düşünülmektedir. D-vitamini

eksikliği ve inek sütüne erken maruziyet gibi diyetel faktörler altta yatan tip1 diyabet immün proçesinin potansiyel tetikleyicisi olarak incelenmiştir (5).

Patogeneez:

Tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerini harap eden genetik çevresel ve immünolojik faktörlerin sinerjistik etkileri sonucu gelişir. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahiptir. Fakat gelişen otoimmün yıkıma sekonder olarak beta hücrelerini aylar yıllar içinde kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin infeksiyöz veya çevresel bir stimulus ile tetiklendiği ve beta hücresine spesifik bir molekül ile devam ettirildiği düşünülmektedir. Diyabet bulguları beta hücrelerinin çoğu (%80) harab oluncaya kadar ortaya çıkmaz. Bu noktada beta hücreleri glukoz toleransını devam ettirecek miktarda değildir. Glukoz intoleransından aşikar diyabete geçişi tetikleyen olaylar, sıklıkla infeksiyonlardaki veya pubertedeki gibi insülin ihtiyacını arttıran durumlar ile ilişkilidir. Bununla birlikte otoimmün süreç geride kalan beta hücrelerini de harap ettiği zaman tam bir insülin yetersizliği ortaya çıkar (6).

Semptom ve Bulgular:

Tip1 diyabetin başlangıcı akut olup belirtilerin başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen süre oldukça kısadır. Belirtilerin başlangıcı vakaların büyük bir yüzdesinde 2–3 hafta az bir yüzdesinde bir haftadan az nadiren de birkaç ay veya yıl arasında değişir. Vakaların %55- 60 ında tanı konulmadan 2- 3 ay öncesinde bir gribal enfeksiyon hikayesi vardır. Mutlak veya relatif hipoinsülinemi, klinik belirtileri ortaya çıkaran kompleks metabolik disregülasyondan sorumludur. Anabolik bir hormon olan insülin yokluğunda glukoz, aminoasitler ve potasyumun membran transportu ve intrasellüler kullanımı gerçekleşemez. Katabolik bir tablo içerisine giren vücut kilo kaybeder. Glukoz ve aminoasitlerin kullanılamaması glikojenolizis ve glukoneogenezise yol açar ki bu diyabetin tipik poliüri ve polidipsi semptomlarına neden olur. Şiddetli insülin eksikliği lipolize yol açan insülinin aksi hormonlarının etkisi ile birleştğinde, aşırı yağ asidi ve sonuçta da keton yapımına neden olur. Ketonların yapımı vücudun tampon kapasitesini aşınca ketoasidoz ortaya çıkar. Hiperosmolarite, asidoz ve elektrolit dengesizliği, dehidratasyonla birlikte diyabetin bilinç kaybı ve ketoasidoz ile birlikte karakterize en şiddetli kliniğine yol açar (7).

Diyabetik Komplikasyonların Patogenezi:

Proteinlerin glikozilasyonu: Artan intrasellüler glukoz, hücresel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yolu ile ileri glikozilasyon ürünleri oluşumuna yol açabilir. Non enzimatik glikozilasyon, proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. İleri glikozillenmiş ürünlerin proteinlere (kollajen, ekstra sellüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstrasellüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Serum ileri glikozillenme ürünleri düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir. İleri glikozillenme ürünleri glomerül filtrasyon hızı düşükçe birikir (8).

Sorbitol birikimi: Diyabetik komplikasyonları açıklamak için ileri sürülen bir hipotez sorbitolün intrasellüler birikimidir. Glukoz, aldoz redüktaz ile sorbitole indirgenir. Oluşan sorbitol sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza dönüşür. Sorbitol hücre membranından kolayca geçemez. Hücreden uzaklaştırılması hücre membranından kolaylıkla geçebilen fruktoza dönüştürülmesine bağlıdır. Yüksek glukoz düzeylerinde sorbitolün glukozu dönüşümü yetersizdir. Ketonların, glukozun ve sorbitolün hücre içi birikimi, intrasellüler osmotik basıncın artmasına ve hücresel yapıların hasar görmesine neden olur. Bu hipoteze destek olarak diyabetiklerin oküler lens ve sinir hücrelerinde sorbitol ve fruktoz düzeylerinin artması gösterilebilir (9).

Diyabetin Kronik Komplikasyonları:

Diyabetik göz hastalığı: Diyabet batı dünyasında orta yaş erişkinlerde kısmi görme bozukluğu ve körlüğün temel nedenidir (10). Tip1 de prevalansı tip 2 den daha fazladır. Hiperglisemi diyabetik retinopati etyolojisinde en önemli faktördür ve olasılıkla bazal membran kalınlaşması ve retinan kapiller perfüzyonda bozulma ile başlar(11). Diyabetik retinopati hastalığın ciddiyetine göre, backgraund, preproliferatif, proliferatif diyabetik retinopati ve diyabetik makülopati olarak evrelere ayrılır (11).

Diyabetik nefropati: Nefropati, glomerüllerdeki hasarı ifade eder. Anjiyopati kapiller hasara neden olur. Sonuçta böbreklerin filtrasyonunda bozulma meydana gelir. Hiperfiltrasyon, diyabetik nefropatinin ilk işaretidir.

Diyabetik nöropati: Motor ve duysal sinirlerdeki aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon azalmış sinir hızlarına neden olur. Bunun sonucu ağrı hissizlik ekstremelerde yanma hissi veya karıncalanma baş dönmesi ve çift görme olabilir.

Hiperlipidemi: Tip 2 diyabette yüksek trigliserid ve kolesterol düzeylerine rastlanır. Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin tip 2 diyabette düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Diyabetiklerde yüksek dansiteli lipoproteinler diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür. Bu sonuçlara bağlı olarak diyabetiklerde koroner kalp hastalığı yüksektir(9).

Diyabette glisemik kontrolün değerlendirilmesi (HbA1c ölçümü):

HbA1c hemoglobin beta zincirine glukozun nonenzimatik birleşmesinin ölçümüdür ve glukolize hemoglobin yüzdesi olarak ifade edilir. Bu değer nondiyabetik popülasyonda yaklaşık %4-6 dır. Kırmızı hücrelerin yarı ömrü 120 gün olmasından dolayı HbA1c ortalama 90 günlük periyottaki ortalama gliseminin miktarını verir. HbA1c ve plazma glukozu arasındaki ilişki komplekstir. Fakat HbA1C ve plazma glukozu arasındaki ilişki DCCT den toplanmış geniş verilerin kullanılması ile tanımlanmıştır (12).

2.2. OSTEOPOROZ

Tanının Esasları:

Osteoporozda asemptomatikten ciddi vertebral fraktürlere kadar değişebilen klinik tablo olabilir. Özellikle spinal, kalça ve pelviste demineralizasyon mevcuttur. Radyografide sıklıkla tesadüfen saptanmış spontan fraktür mevcuttur. Laboratuvar olarak serum parathormon, vit D2, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri genellikle normaldir (13).

Kemiğin Yapısı:

Kemik mekanik fonksiyonların yanı sıra kalsiyum fosfor ve diğer iyonlar için de geniş bir depo görevi gören sellüler ve nonsellüler yapıların mükemmel bir kombinasyonudur (14). Kemikte 2 tür gelişim gözlenir.1) İntramembranöz kemik

yapımı: Yüz, klavikula ve kafatası gibi kemiklerde fibrosellüler dokunun ossifikasyonu vardır. 2) Enkondral kemikleşme: Aksiyal iskelette boyuna büyümeyi sağlayan büyüme plağının olduğu epifizde kıkırdak dokunun ossifikasyonu ile olur (15).

Makroskobik olarak 2 tür kemik dokusu ayrıt edilir. Trabeküler (ağsı) ve kortikal (kompakt) kemik. Trabeküler kemik uzun kemiklerin metafiz kısmında vertebralarda ve düz kemiklerde kortikal kemik ise uzun kemiklerin diafizinde bulunur.

Kemik, bir organik matriks(osteoid) mineraller ve değişik hücrelerden meydana gelir. Bu hücrelerden osteoblastlar mezenkimal kaynaklı hücrelerdir ve temel olarak üzerine kalsiyum ve fosfatın hidroksiapatit kristali şeklinde depolandığı tip1 kollajeni yapmakla yükümlüdür. Tip1 kollajen dışında diğer extrasellüler matriks elemanları proteoglikanlar, glikoproteinler(osteonektin, fibronektin vs.) gama karboksiglutamik asit içeren proteinler(osteokalsin) enzimler(alkalen fosfataz) ve çeşitli büyüme faktörleridir(16). Kemik mineralizasyonunun şöyle olduğu öne sürülmektedir. Osteoblastlarca önceden oluşmuş kollajen matrix içine kollajen ile etkileşime girebilen asidik fosfoproteinler salınır. Bu proteinler kollajen ile etkileşime girerek fibriller içinde apatit formasyonu için çekirdek oluştururlar. Yani bu asidik matrix fosfoproteinleri mineralizasyon ve doku stabilitesi için çok önemli düzenleyici görev görürler. Bu fosfoproteinler şöyle sıralanabilir. Osteokalsin, osteonektin kemik sialoproteini ve osteopontindir (16). Histomorfometrik çalışmalar kemik yapım hızının doku düzeyinde osteoblastların sayısı ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (17).

Osteoklastlar kemik iliği progenitör hücrelerinden kaynaklanan multinükleer hücrelerdir. Osteoklastların diferansiasyonu muhtemelen parathormon, vitaminD2 ve PGE2 nin etkisi altındaki osteoblastlardan salınan bazı faktörlerce yönlendirilmektedir. Normal şartlar altında osteoklastlar yalnızca mineralize kemik dokusunu reabsorbe ederler. Kemik rezorpsiyonu konusundaki bir teori osteoklastların salgıladığı asitler ve şelatör maddelerle mineral dokunun çözündüğü, sonra salgılanan proteinazlarla da matriksin parçalandığı şeklindedir (16).

Osteoblastların %10 kadarı kemik matriks depozisyonu tamamlandıktan sonra mineralize doku içinde sıkışmış olarak kalırlar ve osteosit adını alırlar. Osteositler lakunalarda yerleşmişlerdir. Gerek birbirlerine gerekse osteoblastlara sitoplazmik uzantılarla bağlıdırlar. Osteositlerin bilgi aktarımında özellikle mekanik yüklenme

sinyallerini iletmede rol aldıkları ve yeni fokal şekillenme (remodeling) odaklarını belirledikleri düşünülmektedir (18).

Kemik Remodelingi :

Osteoporoz kemik remodelinginde normal yaş ile ilişkili değişikliklere bağlı kemik kaybından olduğu kadar bu süreci hızlandıran ekstrinsik ve intrinsik faktörler sonucunda da oluşur. Bu değişiklikler düşük doruk kemik kitlesi üzerinde gelişebilir. Sonuç olarak kemik remodeling süreci osteoporoz patofizyolojisini anlamakta önemlidir. İskelet lineer büyüme ve korteksin dış yüzeylerine yeni kemik dokusunun yerleşmesiyle boyutça artar. Bu son süreç modeling fenomenidir. Bu olay uzun kemiklerin üzerine uygulanan streslere uyum göstermesine yol açar. Pubertede artmış sex hormonu üretimi erken erişkinlik döneminde maksimum kitle ve yoğunluğa ulaşacak olan iskelet maturasyonu için gereklidir. Genetik faktörler doruk iskelet kitle ve yoğunluğunun en önemli belirleyicisi olmasına rağmen beslenme ve yaşam biçimi de büyümede önemli rol oynar. Pek çok gen iskelet gelişimini doruk kemik kitlesi ve vücut boyunu kontrol eder. Fakat farklı genlerin iskelet yapı ve yoğunluğunu kontrol ettiği muhtemeldir. Kemik yoğunluğu ve boyutu için kalıtım tahminlerinin %50- 80 i ikizlerde yapılan çalışmalara dayalıdır. Aile hikayesinde osteoporoz olan kişilerde doruk kemik kitlesi sıklıkla azalmış olsa da suçlanan genlerle (vit-D reseptörü, tip1 kollajen, östrojen reseptör, interlölin6) yapılan çalışmalardan sonuç alınamamıştır. Kalıtım çalışmaları kromozom 11 üzerindeki bir genetik bölgenin yüksek kemik kitlesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Doruk kemik kitlesine ulaşıldığında remodeling süreci iskeletin temel metabolik aktivitesi haline gelir. Bu sürecin 3 temel fonksiyonu vardır. 1) İskeletteki mikrohasarı tamir etmek 2) İskelet kuvvetini sağlamak 3) Serum kalsiyumunu korumak için iskeletten kalsiyum sağlanması.

Kemik remodelingi, östrojenler, androjenler, vitamin-D ve parathormon gibi pek çok dolaşan hormon tarafından olduğu gibi lokal olarak üretilen IGF- 1 ve IGF- 2, TGF-beta, PTHrP, interlökinler, prostoglandinler, tümör nekroz faktör ve osteoprotegerin ligand gibi büyüme faktörleri tarafından da regüle edilir. Diğer etkiler beslenme ve fiziksel aktivite düzeyidir. Remodeling sürecinin sonucu rezorbe edilen kemiğin yerini

eşit miktarda yeni kemik dokusunun almasıdır. Böylece iskelet kitlesi erişkin dönemde doruk kemik kitlesine ulaştıktan sonra sabit olarak kalır. Ancak 30 ile 45 yaşlarından sonra rezorbsiyon ve formasyon süreci dengesiz hale gelir ve rezorbsiyon formasyonun önüne geçer. Bu dengesizlik farklı yaşlarda başlayabilir. Dengesizlik kadınlarda menopoza sonrası abartılı hale gelir. Aşırı kemik kaybı osteoklastik aktivitede artış ve/veya osteoblastik aktivitede azalmaya bağlı olarak olabilir. Ek olarak remodeling aktivasyonunun sıklığındaki artış her bir remodeling biriminde görülen küçük dengesizliğin derecesini arttırabilir.

Trabeküler kemikte osteoklastlar trabekülayı penetre edebilecek derecede agresif iseler geride yeni kemik oluşumu için zemin kalmaz ve sonuçta hızlı kemik kaybına neden olur. Kortikal kemikte artmış remodeling, daha porotik kemik yaratır. Bu artmış porozitenin kortikal kemik kuvveti üzerindeki etkisi eğer kemiğin bir uçtan bir uca çapı değişmemişse ılımlı olabilir. Ancak periostal yüzeyde yeni kemiğin azalmış mevcudiyeti kemiğin artmış endokortikal rezorbsiyonu ile birleşerek uzun kemiklerin biyomekanik kuvvetini azaltır. Normal kemik kayıp kalıplarında çok az bir artış bile osteoporotik kırık riskini arttırır (19).

Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri:

1-Değiştirilemez faktörler

Yetişkin dönemde kırık yönünden kişisel hikaye

Birinci derece yakınında kırık hikayesi

Kadın cinsiyet

İlerlemiş yaş

Kafkas ırkı

Demans

2- Potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler

Düzenli sigara kullanımı

Düşük vücut ağırlığı(58 kg.dan az)

Östrojen eksikliği

Düşük kalsiyum alımı

Alkolizm

Uygun düzeltmeye rağmen bozulmuş görme

Tekrarlayan düşmeler
Yetersiz fiziksel aktivite
Düşkünlük (19)

Sınıflandırma:

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1- Yaşa göre ; | Juvenil osteoporoz
Erişkin osteoporoz
Senil osteoporoz |
| 2- Lokalizasyona göre ; | Genel osteoporoz
Bölgesel osteoporoz |
| 3-Tutulan kemik dokuya göre ; | Trabeküler osteoporoz
Kortikal osteoporoz |
| 4-Etyolojiye göre ; | Primer osteoporoz
Sekonder osteoporoz |
| 5-Histolojik görünümüne göre; | Hızlı döngülü osteoporoz
Yavaş döngülü osteoporoz |

Osteoporozun en sık görülen formu primer osteoporoz genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Postmenopozal osteoporoz 65 yaşın altında oluşur ve el bileği, vertebra kırıkları ile karakterizedir. Senil osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Çocuk ve genç erişkinlerdeki primer osteoporoz için kullanılan idiopatik terimi patogenezi hakkında bilinenler çok az olduğundan yerindedir. Ancak involüsyonel osteoporozun patogenezi de tüm yönleri ile bilinmemektedir. İki nedeni menopoz ve yaşlanma olmakla birlikte post menopozal dönemde neden bütün kadınlarda değil de yalnızca bir kısmında geliştiği ve oluş mekanizmaları tam anlaşılamamıştır (20).

Etyolojiye göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır.

1-Primer osteoporoz:
a) İdiopatik
Juvenil tip
Adult tip
b)İnvolusyonel osteoporoz

Postmenopozal osteoporoz
Senil osteoporoz
2-Sekonder osteoporoz:
a) Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, cushing hastalığı
b) Malign nedenler: Multiple myelom, lösemi, lenfoma
c) İlaçlar: Heparin, etanol, antikonvülsanlar, glukokortikoidler, metotrexate, antiasitler
d) Kollajen sentez bozuklukları: Homosistinüri, ehler danlos sendromu, osteogenezis imperfekta
e) Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer bilier siroz, subtotal gastrektomi, hemokromatozis, malabsorbsiyon sendromu, karaciğer sirozu
f) Kronik alkolizm
g) Romatizmal hastalıklar
h) İmmobilizasyon
i) Diğerleri: KOAH, kronik böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon

Osteoporozda tanı yöntemleri:

Kemik yoğunluğunu ölçüm teknikleri

- 1) Single foton absorbsiyometrisi(SFA)
- 2) Dual foton absorbsiyometri(DFA)
- 3) Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)
- 4) USG
- 5) Dual X-Ray absorbsiyometri

Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde dansitometrik yöntemler: Kemik yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu(KMY) kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir (25). Kemik kaybı tüm iskelette ve uniform şekilde oluşmaz. Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte değişik derecelerde ve zamanlarda görülür. İskeletin %80 i kortikal kemik ve %20 si trabeküler kemikten oluşmuştur. Vertebralarda ise %35 kortikal ve %65 trabeküler kemik bulunmaktadır.

Postmenopozal dönemde esas kayıp trabeküler kemikten olurken yaşı ilerlemesiyle ortaya çıkan senil osteoporozda kortikal kemik kaybı daha ön plandadır (21).

1-Single foton absorpsiyometri(SFA): Kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon. ölçümünü temel almaktadır. SFA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I-135 kullanılmakta olup kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle kemik yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılamaz. Ölçülen kemik bölümü kortikaldir. SFA ile kortikal alan dansitesi g/cm² olarak verilir.

2-Dual foton absorpsiyometrisi: DFA da radyasyon kaynağı olarak Gd155 kullanılır. DFA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir. DFA ile trabeküler ve kortikal kemik ölçümleri yapılır.

3- Dual enerji X-ray absorpsiyometri(DEXA): Sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek rezolüsyon sağlamıştır. DEXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler lomber bölge ve kalça bölgesidir (21). DEXA çekimi sırasında bazı hususlara dikkat edilmelidir. Hasta gebe olmamalıdır. Kalça protezi olan taraftan çekim yapılmamalıdır. Hasta üzerinde metalik hiçbir şey olmamalıdır. Kırık geçirilmiş bölgelerden ölçüm yapılmamalıdır (22).

DEXA ile yapılan ölçümlerde iki karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Bunlardan Z- skorlaması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal populasyonun ort. değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı gösterir. Yaş ve cinse göre belirlenen ortalama normal Z- değeri sıfırdır. Buna göre bulunan değerler + veya – olabilir. Diğer karşılaştırma parametresi ise T- skorudur. Bu skorlama 20- 35 yaş arası belirli cins ve ırktaki normal populasyonun yine standart deviasyon cinsinden değerlerini yansıtır. Bu değerlere göre -2 SD lik bir değer fraktür eşiği olarak değerlendirilmektedir (23). Yapılan çalışmalar kemik yoğunluğu ve kemik yetmezliği arasındaki ilişkiyi kesin olarak ortaya koymakla birlikte yaş, diğer hastalıklar ve travmanın önemi vurgulanmaktadır (24).

DEXA için hasta seçim kriterleri (22).

- 1- Radyografide osteopeni ve/veya deformite varlığı
- 2- Boyda kısalma, dorsal kifozda artış
- 3- Daha öncesine ait kırık öyküsü

- 4- Uzun süreli steroid kullanımı
- 5- Prematür menopoz
- 6- Uzamış sekonder amenore
- 7- Primer hipogonadizm
- 8- Osteoporoz yapabilecek kronik hastalıklar.
- 9- Vücut kitle indexinin düşük olması

DEXA yüksek özgülüğe buna karşın düşük duyarlılığa sahip bir inceleme yöntemidir.

Son yıllarda yapılan araştırmaların sonuçlarına göre gerek osteoporoz varlığını saptamada gerekse kırık riskini belirlemede hem lumbal hem de femur ölçümlerinin yapılması klinik anlamlılık açısından gerekli görünmektedir (25).

4- Kantitatif kompüterize tomografi (KBT): Kemik dansitesinin ölçülmesi absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınlar almıştır. KBT ile trabeküler veya kortikal kemik ölçümü santral veya periferik olarak yapılmaktadır. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mgr/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DFA nın planar ölçüm yapması ve gr/cm² cinsinden BMD vermesine karşın KBT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve BMD gr/cm³ olarak vermektedir. Kısmen pahalı bir yöntemdir. Bunun en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için handicap oluşturabilecek etkilerden bağımsız olarak ölçüm yapabilmesidir (21).

5-Kantitatif ultrasound: Tarama yöntemi olarak kullanılır. Bu, ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir (21).

2.3. Kemik turnoverinin biyokimyasal markırları

Biyokimyasal markırlar osteoblast ve osteoklastlar tarafından salgılanan ürünlerin serum ve idrarda taranması esasına dayanır. Histomorfometrik testlerle karşılaştırılarak olumlu bulunmaları ile klinikte kullanımları başlamıştır (26).

Kemik yapımının biyokimyasal markırları:

Serum alkalen fosfataz(ALP): Kemik spesifik ALP osteoblastlarca yapıp matrix veziküllerinde biriktirilen bir izoenzimdir. Kemik mineralizasyonunda önemli role sahiptir. Ancak alkalen fosfatazın, karaciğer, GİS, akciğer ve diğer dokularda da sentezlenmesi sensitivite ve spesifitesini azaltmaktadır. Bu nedenle kemik spesifik alkalen fosfataz ölçmek için değişik yöntemler geliştirilmiştir (27). Çocuklarda serum ALP yetişkinlere göre daha yüksektir.

Serum osteokalsini: Osteokalsin osteoblastlarca kemik formasyonu sırasında sentezlenen ve kemik matrixine yerleştirilen bir peptittir. Osteokalsinin mineralizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Küçük bir kısmı matrix yerine seruma geçer ve RIA yöntemi ile serumda ölçülebilir (17). Osteokalsinin yıkımı ve eliminasyonu primer olarak böbrekler yoluyla olur. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde serum düzeyi yüksek bulunur. Osteokalsin düzeyi yaşa ve cinse göre değişiklik gösterir. Bir yaşından puberteye kadar pek bir fark görülmez iken pubertede iki katına çıkar (14). Büyüme hızı maksimum olduğunda osteokalsin de en yüksek değerine ulaşır. Bu, kızlarda 12 yaş erkeklerde 14 yaş civarındadır. Yapılan çalışmalar kemik turnoverinin arttığı durumlarda osteokalsinin arttığını (hiperparatiroidi, KBY, metastatik karsinoma) kemik turnoverinin azaldığı durumlarda da osteokalsinin azaldığını (steroid tedavisi, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi) göstermektedir (17).

Prokollajen 1 ekstensiyon peptitleri(karboksi terminal) : Tip1 kollajen kemik matriksinin ana bileşenidir. Prekürsör molekül prokollajen intrasellüler olarak sentezlenir. Bu molekülün amino ve karboksi terminal uçları vardır. Bunlar PIND ve PICP olarak bilinir. Karboksi terminal propeptit kollajen fibril oluşmadan önce ayrılır ve seruma karışır. Böylece bu peptidin serumda miktarının ölçümü ile kollajen yapımı hakkında bilgi edinilir (26).

Kemik rezorbsiyonunun biyokimyasal markırları:

Üriner hidroksiprolin: Kollajen sentezinde majör post translasyonel modifikasyon prolinin hidroksiproline hidroksilasyonudur. Hidroksiprolin bağ dokuda kollajenin dışında kompleman C19 un yapısında rol alır. Ancak bunun metabolizması sonucu oluşan hidroksiprolin total atılımın %15 ini oluşturur. Kollajen degradasyonu sonucu oluşan hidroksiprolin yeniden kullanılmadan idrarla atılır. Üriner hidroksiprolin serbest ve peptit bağlı formda bulunur. Üriner hidroksiprolin sadece endojen kaynaklardan değil diyetle alınan kollajen proteinlerden ve jelatinden de türevlenir.

Hidroksiprolin kreatinin oranı ile kemik mineral içeriği arasında ters bir korelasyon vardır. Sağlıklı bireylerde hidroksiprolinin idrarla atılımı kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak artar (28).

Üriner hidroksilizin glikozidleri: Hidroksiprolin gibi hidroksilizin de kemik rezorbsiyonu sırasında salınır ve yeniden kullanılmaz (29). Kollajenin translasyonundan sonra lizin bakiyeleri hidroksillenerek hidroksilizinleri oluşturur. Galaktozil hidroksilizin ve glukozil-galaktozil hidroksilizinin total miktarları ile birbirlerine göre rölatif oranları kemikte ve yumuşak dokuda farklılık gösterir. Üriner hidroksilizin glikozidleri kemik rezorbsiyonunu değerlendirmede üriner hidroksiproline göre daha duyarlıdır (29). Üriner galaktozil hidroksilizin düzeyleri yaşlanma ile artar. Bu markırın osteoporozlu hastaların tanısında kullanışlı bir markır olabileceği öne sürülmektedir (30).

İdrarda piridinolin ve deoksipiridinolin: Piridinolin ve deoksipiridinolin ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Piridinolin, esas olarak kemik ve kıkırdak matrikste, daha az miktarlarda da diğer bağ dokularında bulunur. Belirgin miktarlardaki deoksipiridinolin sadece kemik kollajeninde bulunur. Piridinolin ve deoksipiridinolin miktarlarının oranı, değişik türlerde farklılıklar gösterir. İnsanda PYD/ DPD oranı 2/3 tür. Bunlar, kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkımı ile salınır. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstra sellüler matriks ile birleştikten, kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. (31). Kollajenin olgunlaşması pridinyim çapraz bağlarının oluşumuna bağlıdır (32). Bu işlem normal gelişme boyunca ve kemik turnoverinde sürekliliğini devam ettirir. İn vivo olarak çapraz bağlı bileşiklerin oluşum hızı dokudan dokuya değişir (32). Bu süre birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır (32). Piridinolinin kemikteki miktarı nisbeten düşüktür (33). Hem piridinolinin hem deoksipiridinolinin majör deposu kemik bileşenidir. Deoksipiridinolinin kemik kollajenindeki konsantrasyonu 0.07 mol DPD/mol kollajendir (29). PYD den farklı olarak DPD nin ilk zamanlarda sadece kemik ve dentinde bulunduğu (33) daha sonra aorta ve ligamanlarda da varlığı bildirilmiştir (31). Bununla beraber bu dokulardaki kollajen turnoverinin yavaş olması nedeni ile idrarla atılan DPD nin kemik kollajen degradasyonu için spesifik markır olduğu göz önünde tutulmalıdır (31). İn vivo olarak metabolize edilmeyen çapraz bağların yaklaşık %40 ı

serbest %60 ı peptit bağılı formda idrarla atılır (29). Histomorfometrik ve radyoizotop olarak saptanan kemik rezorbsiyon hızı ile idrar çapraz bağ atılımı arasındaki sıkı ilişki yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (31). Genel olarak idrarla çapraz bağ atılımının kemik rezorbsiyonunu yansıttığı kabul edilmektedir (31).

Erişkin populasyonlarda genel olarak yaş diyet fiziksel egzersiz ve renal fonksiyonlardaki değişimler çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez (35). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda çapraz bağların idrarla atılımında diüurnal ritm görüldüğü sabah çok erken saatlerde yüksek akşama doğru ise düşük düzeyde çapraz bağ atılımının varlığı bildirilmiştir (34). Uelbelhard ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada post menopozal kadınlardaki 24 saatlik idrarla sabah idrarı arasında çapraz bağ atılımı tarafından zayıf bir korelasyon olduğunu sabah numunelerinden elde edilen değerlerin 24 saatlik idrardan elde edilen değerlere göre dansitometrik olarak ölçülen kemik rezorbsiyon hızı ile daha iyi korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (36).

Üriner PYD ve DPD çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir (35). Menopoz ile birlikte idrarda atılımı artar (36). Vertbral osteoporozlu hastalarda üriner çapraz bağ düzeyleri özellikle DPD kemik turnover ve kemik histomorfometresi ile (37) korelasyon gösterir. Üriner PYD ve DPD düzeyleri primer hiperparatiroidizmde artar. Bu hastalarda normalin altındaki hidroksiprolin atılımına karşılık adenomun cerrahi olarak uzaklaştırılmasından sonra çapraz bağ atılımı normale döner (38). Üriner PYP ve DPD atılımı osteomalazi ve hipertiroidizmde artış gösterir. Tiroksin ile tedavi edilen hipotiroidili hastalarda kemik metabolizması için duyarlı bir index olarak görünmektedir (39). Kemiğe metastaz yapan tümörlerde pridinyum çapraz bağlarının idrarla atılımı önemli derecede yüksektir. Metastaza bağlı kemik hastalıklarında rezorbsiyona engel olan bileşiklerin ve diğer terapötik yaklaşımların etkisini değerlendirmede üriner çapraz bağ düzeylerinin bilinmesi önem taşımaktadır (31).

Serum Kalsiyumu: Vücuttaki total kalsiyumun %99 u iskelette olduğu için iskelet sistemi kemik turnover yoluyla plazma kalsiyum homeostazında önemli rol oynar. Ancak serum kalsiyum dağarları ile kemik histomorfometrik parametreleri paralellik göstermemektedir. Yine de metabolik kemik hastalıklarındaki önemi nedeniyle serum kalsiyumu ölçülmektedir. Kemik mineral metabolizmasını değerlendirmede kalsiyumu düzenleyen hormonların incelenmesi tanımlayıcı rol oynar.

Bunlar PTH ve vitD dir. PTH osteoklastları stimule ederek kemik rezorbsiyonuna yol açar. Böylece serum kalsiyumunun fizyolojik bir düzeyde kalmasını sağlar. Vit-D ise intestinal kalsiyum absorpsiyonunu stimule eder. Ayrıca osteoklastların diferansiasyonunu arttırarak kemik rezorbsiyonunda da rol alır. VitD nin otoimmünite de işlevi olduğu düşünülmektedir. VitD düzeyleri diyet malabsorpsiyon ve güneş ışınlarına maruz kalma derecesi ile değiştiğinden test sonuçlarını değerlendirirken dikkatli olunmalıdır (26).

İdrar kalsiyumu: Sabah açlıkta alınan idrar örneğinde kalsiyum tayini ve bunun kreatinin ile oranlanarak düzeltilmesi sonucunda elde edilen değer kemik rezorbsiyonunu göstermenin en ucuz yoludur. Bu yöntem kemik rezorbsiyonundaki belirgin artışları gösterse de sensitivitesi yoktur (26).

2.4. Diyabet ve Osteopoz:

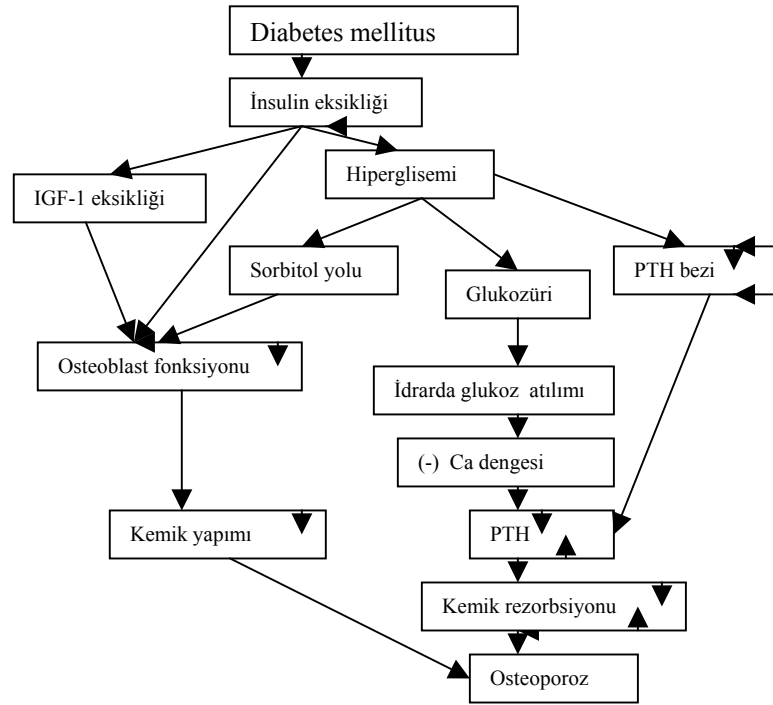
Diyabet, sekonder hiperparatiroidizm ve kemik kaybı ile sonuçlanan, bozulmuş kalsiyum absorpsiyonu (40) ve artmış idrar kalsiyumu (41) gibi kalsiyum metabolizma bozukluğu ile karakterizedir. Özellikle kötü kontrollü diyabette negatif kalsiyum balansı nedeniyle sekonder hiperparatiroidizm oluşabilir. Diyabetik osteopeninin önemi osteoblast yetersizliğinden oluşan düşük kemik turnoveri ile karakterize olmasıdır. Bu nedenle diyabette artmış kemik rezorpsiyonu kompanse edilemez ve bozulmuş kemik formasyonu olur. İnsülinin eksikliği ve IGF lerin eksikliği bozulmuş kemik formasyonu için çok önemlidir (42, 43). Keza bununla beraber osteoblastların yüksek glukoz maruziyeti osteoblast disfonksiyonu için majör nedendir (44). Yüksek glukoz osteoblast fonksiyonlarını en azından kısmi sorbitol akümüasyonu ile (45) hem in vivo hem invitro olarak bozar. Diyabetik osteopenide ek faktörler, üremik hiperparatiroidizm(nefropati nedeniyle sonuçlanan), mikroanjiopatiden dolayı kemiğin bozulmuş kan perfüzyonu, myopati ve nöropatiden dolayı kemiğe azalmış mekanik stres, osteoblast disfonksiyonundan kaynaklanan düşük kemik turnoveri; büyüme esnasında kemik akümüasyonunda gecikme ve pik kemik mineral dansitesi sonrası kemik kaybı olmasıdır (46). Düşük kemik turnoverli (yaşla ilişkili) daha yüksek BMD olmasına rağmen, kemik mineral dansitesinden bağımsız olarak kemik kırılabilirliği artmıştır. Bu durum mikrohasar ve mikrofraktürlere bağlı olarak oluşur. Son zamanlarda yapılmış prospektif çalışmalar yaşlı tip 2 diyabetli kadınlarda ayak, proksimal humerus ve kalça fraktürleri için non diyabetiklerden daha yüksek kemik mineral dansitelerine sahip olmalarına rağmen risk faktörü olduğunu göstermiştir. Vertebral fraktür için artmış risk gösterilmemiştir (47).

Diyabette osteoporotik kırıklar için risk faktörleri (48):

1- Osteoporoz için riskler		2- Düşmeden dolayı
a) Direkt diyabet nedeniyle	b)Diyabetin kompl. nedeniyle	Hipoglismi
Tip 1 diyabet	Nöropati	Nokturi
Kötü glisemik kontrol	Diyabetik diyare	Görme bzk.
Nefropati	c) Diyabetle ilişkili hst.lar	Nöropati

Graves, çölyak, amenore,
Gecikmiş puberte

Ortostatik
hipotansiyon



Diabetes mellitüslü hastalarda osteoporoz gelişiminin mekanizması (Şekil 1)

3- OLGULAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamız tip1 diyabet tanısı almış 43 erkek ve premenopozal (16 yaş üzeri) kadın (bunların 12 si erkek 31i ise kadın idi) ile 41 kontrol grubu (bunların ise 11 tanesi erkek ve 30 u kadın idi.) olmak üzere toplam 84 kişi ile yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm olgularımızda, önceden geçirilmiş hastalık, kırık anamnezi, yapılan egzersizler, sigara, alkol, kahve kullanımı, güneşe maruziyet (tesettürlü giyinenler), osteoporoz yapabilecek ilaçlar yönünden sorgulandı ve kayıtları alındı.

Kadın olgular menarş yaşı doğum sayısı ve emzirme süreleri yönünden sorgulandı ve kayıtları alındı.

Yine tüm olguların boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel kalça çevresi ve oranları kaydedildi. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Tip1 diyabetli hastaların diyabet süreleri ve diyabet başlama yaşı sorgulandı.

Günlük kalsiyum alımı, bir su bardağı süt 240 mg, bir kase yoğurt 450 mg, bir kibrit kutusu peynir 70 mg, olarak hesaplandı.

Romatoid faktör (+) olan hastalar ve TSH, ft4 hormon düzeyleri normal sınırlar içinde olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Labaratuar olarak total kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, Ca, P, albumin Abbotun Aeroset cihazı ile bakıldı. Kortizol, TSH, ft4 Modular E170 otoanalizatörü ile elektrokemilimmunoassans yöntemi ile çalışıldı. IGF1 ve IGF-BP3 İmmulite 2000, osteokalsin İmmulite 1000 otoanalizatörü ile kemilimmunoassans yöntemi ile çalışıldı. HbA1C düzeyi Cobas otoanalizatörü ile manuel olarak çalışıldı.

Kemik yıkımı göstergesi olarak kabul edilen piridinolin ve deoksipiridinolin için, hidroklorik asit ile muamale edilmiş 24 stlik idrar toplandı. Örnekler -20 °C de saklandı. Daha sonra HPLC kiti ile çalışıldı.

Yine 24 st. lik toplanan idrardan kalsiyum ve fosfor çalışıldı. Kreatinin klirensi,(24 st. lik idrar volümüxidrar kreatinini)/(plazma kreatininix1440) olarak hesaplandı.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, L1- L4 vertebralar ile femoral boyun, trochanter majör, intertrochanterik bölge, total ve wards üçgeninde yapıldı. Sonuçlar gr/cm² olarak hesaplandı. Yirmi yaşı üzeri tüm bireylerin T ve Z skorlarına bakıldı. Yirmi yaşı altı bireylerde lumbal bölgenin Z skoruna bakıldı.

İstatistiksel analiz: Çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde independent T-testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

4-BULGULAR

Çalışmaya 31 kadın (%72) ve 12 erkek (%28) tip1 diyabetli hasta ile 30 kadın (%73) ve 11 erkek (%27) kontrol grubu alındı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, boy, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu. (Tablo- 1)

Tablo- 1: Diyabet ve kontrol grubunun yaş, ağırlık, boy, BMI, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı yönünden karşılaştırılması (A.D= anlamlı değil)

	Diyabet (n=43)	kontrol (n=41)	p
Yaş (yıl)	26,8 ± 9,3	26,6 ± 6,8	A.D.
Ağırlık (kg)	56,6 ± 10,8	59 ± 10,3	A.D.
Boy (cm)	160,4 ± 9,2	161,2 ± 18	A.D.
BMI (kg/m ²)	22,1 ± 3,6	22 ± 3,5	A.D.
Bel çevresi (cm)	75,3 ± 11,2	74,4 ± 11,4	A.D.
Kalça çevresi (cm)	88,6 ± 8,7	89,3 ± 6,2	A.D.
Bel/kalça oranı	0,84	0,82	A.D.

Diyabet ve kontrol grubundaki tüm olgularda özgeçmişlerinde bir özellik yoktu. Osteoporoz yapabilecek ilaçlar(steroid, tiazid diüretikler, antiepileptik, antikoagulan, oral kontraseptif) kullanmıyorlardı. Kırık anamnezleri yoktu. Alkol ve düzenli kahve kullanım öyküleri yoktu. Her iki grupta, günlük aktiviteler dışında düzenli spor yapan veya ağır egzersiz gerektiren bir işte çalışan kimse yoktu.

Diyabet ve kontrol grubunda günlük kalsiyum alımı yönünden istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo- 2)

Tablo- 2: Diyabet ve kontrol grubunda günlük kalsiyum alımı

Diyabet (n=43)	Kontrol(n=41)	p
----------------	---------------	---

Günlük Ca alımı (mg)	578 ± 273	565 ± 199	A.D.
-------------------------	-----------	-----------	------

Diyabet ve kontrol grubu, cinsiyet, sigara içen/ sigara içmeyen ve kadınlar arasında tesettürlü giyinen/ giyinmeyen arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.(Tablo-3)

Tablo- 3: Diyabet ve kontrol grubunun sigara içen yüzdesi, cinsiyet ve güneşe maruziyet yönünden karşılaştırılması

	Diyabet(n=43)	Kontrol(n=41)	p
Sigara içen/sigara içmeyen	28	27	A.D.
Cinsiyet(E/K)	12/31	11/30	A.D.
Testtörlü giyinen/giyinmeyen	6/25	5/25	A.D.

Diyabet ve kontrol grubu kadınlarda menarş başlangıç yaşı yönünden istatistiksel farklılık yoktu.(p>0,05)

Tablo- 4: Diyabet ve kontrol grubunda menarş başlama yaşı

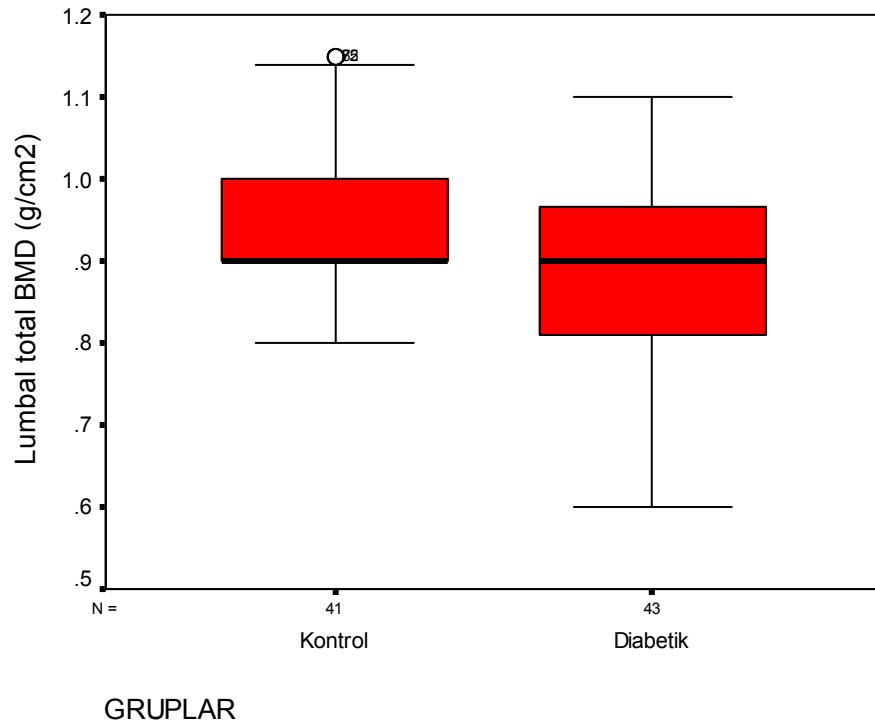
	Diyabet (n=31)	Kontrol (n=30)	p
Menarş başlama yaşı (yıl)	13,6± 0,9	13,3± 0,5	A.D.

Diyabetik hastalarda ortalama diyabet süresi 7,3± 3 yıl ve diyabet başlangıç yaşı 19,5± 2,5 yıl olarak hesaplandı.

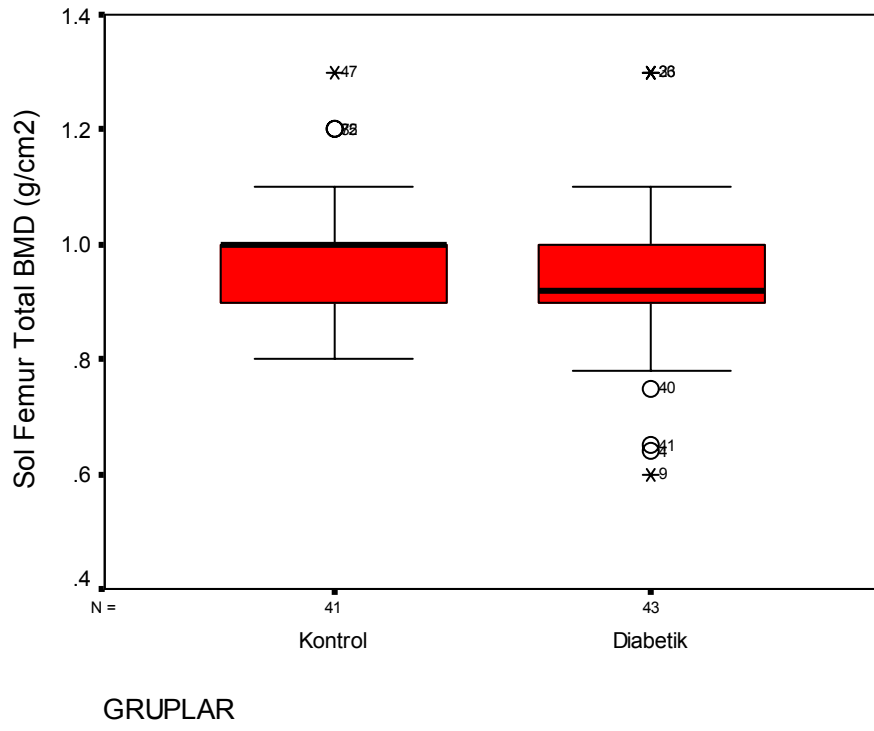
Tablo- 5: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun kemik mineral dansitelerinin karşılaştırılması

	Diyabet(n=43)	Kontrol(n=41)	p
Femur neck BMD (gr/cm ²)	0,78 ± 0,12	0,79 ± 0,15	A.D.

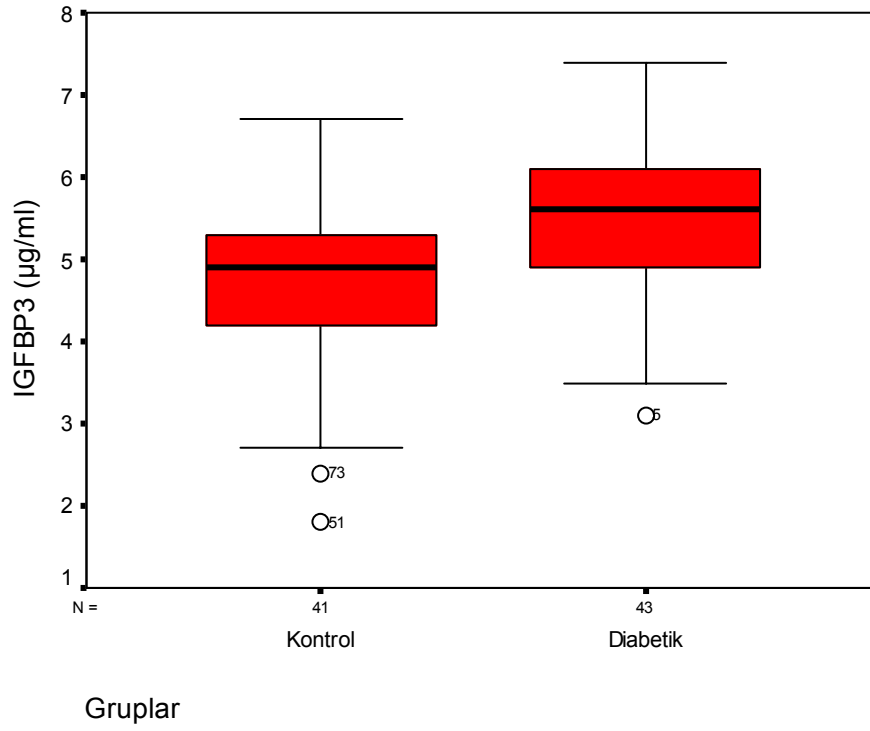
Troch. BMD (gr/cm ²)	0,64 ± 0,12	0,66 ± 0,12	A.D.
İnter BMD (gr/cm ²)	1,07 ± 0,16	1,17 ± 0,15	p<0,05
Total femur BMD (gr/cm ²)	0,93 ± 0,14	0,99 ± 0,10	p<0,05
Ward BMD (gr/cm ²)	0,69 ± 0,12	0,73 ± 0,26	A.D.
L1 BMD (gr/cm ²)	0,79 ± 0,12	0,84 ± 0,1	p<0,05
L2 BMD (gr/cm ²)	0,85 ± 0,13	0,90 ± 0,1	p=0,055
L3 BMD (gr/cm ²)	0,91 ± 0,11	0,96 ± 0,09	p<0,05
L4 BMD (gr/cm ²)	0,91 ± 0,1	0,98 ± 0,08	p<0,005
L total BMD (gr/cm ²)	0,88 ± 0,1	0,93 ± 0,1	p<0,05
L total Z-skoru	-1,3 ± 0,9	-0,9 ± 0,9	p=0,07
Total femur Z- skoru	-0,16 ± 1	0,53 ± 0,7	p<0,005



Grafik-1: Tip1 diyabet ve kontrol grubunun total lumbal BMD lerinin karşılaştırılması



Grafik- 2: Diyabet ve kontrol grubunun sol femur BMD lerinin karşılaştırılması



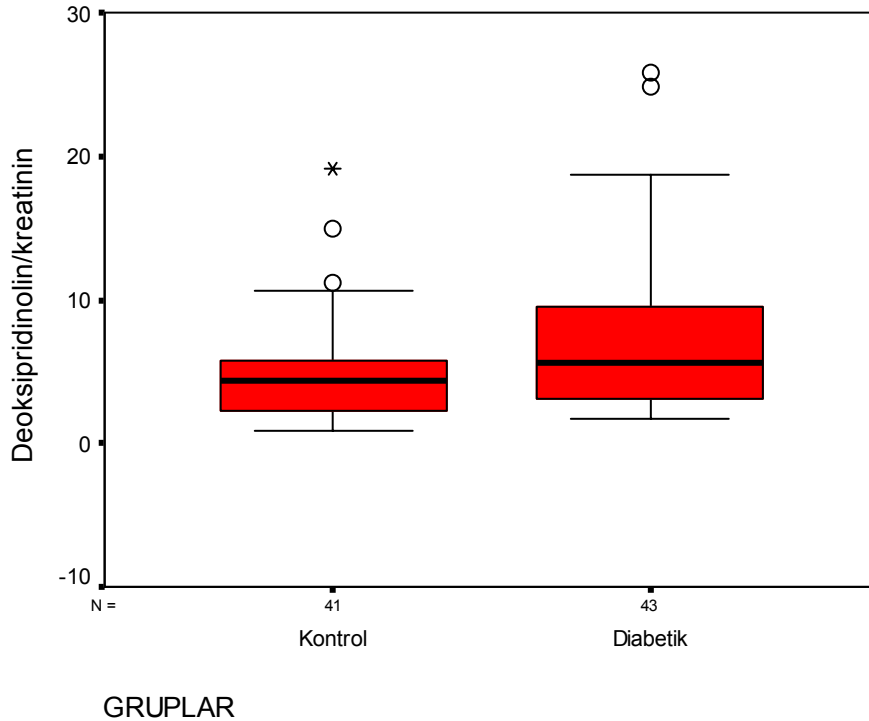
Grafik- 3: Tip1 diyabet ve kontrol grubunun IGF-BP3 düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grubu kemik yapım markırları yönünden değerlendirildiğinde ALP ve IGF-BP3 istatistiksel olarak, diyabetiklerde yüksek saptanmış iken osteokalsin ve IGF- 1 anlamlı değildi.(Tablo-6)

Tablo- 6: Diyabet ve kontrol grubunun kemik yapım markırlarının karşılaştırılması

	Diyabet(n=43)	Kontrol(n=41)	P
ALP (u/lt)	113± 62	74 ± 19	p<0,001
İGF- 1 (ng/ml)	225± 78	199 ± 72	A.D.
İGF-BP3 (µg/ml)	5,47± 0,95	4,71 ± 1	p<0,001
Osteokalsin (ng/ml)	11,3 ± 12	14,1± 8,5	A.D.

Çalışma ve kontrol grubu kemik yıkım markırları yönünden değerlendirildiğinde sadece deoksipiridinolin/ kreatinin, diyabetiklerde istatistiksel olarak yüksek saptandı. 24 saatlik idrarda Ca ve P düzeylerinde istatistiksel farklılık görülmedi. (Tablo- 7)



Grafik- 4: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda deoksipiridinolin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo- 7: Tip1 diyabet ve kontrol grubunun kemik yıkım markırlarının karşılaştırılması

	Diyabet (n=43)	Kontrol (n=41)	p
Piridinolin/kreatinin(pmol/μmol)	53,7 ± 33,5	42 ± 23	A.D.
Deoxipiridinolin/kreat.(pmol/μmol)	7,6± 6,1	4,9 ± 3,8	p<0,05
24st.lık idrarda Ca (mgr/gün)	130 ± 103	140 ± 88	A.D.
24st.lık idrarda P (mgr/gün)	573 ± 494	623 ± 485	A.D.

Tablo- 8: Tip1 diyabet ve kontrol grubunun kan kortizol, albumin ve kreatinin klirensi düzeylerinin karşılaştırılması

	Diyabet (n=43)	Kontrol (n=41)	p
Kortizol (μgr/dl)	14,7 ± 3	12,8 ± 2,7	p<0,005
Albumin (g/dl)	3,94± 0,46	4,16± 0,46	p<0,05
Kreatinin klirensi (ml/dk)	80± 24	95± 17	p<0,01

Diyabet ve kontrol grubu serum albumin ve kreatinin klirensi düzeyleri karşılaştırıldığında diyabetik grupta istatistiksel olarak düşük saptandı. Serum kortizol düzeyi ise istatistiksel olarak yüksek saptandı. (Tablo- 8)

Korelasyon Analizinin Sonuçları;

- 1- Her iki grupta lumbal total BMD ile ALP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. (r=-0,377) (p=0,001)
- 2- Her grupta sol kalça total BMD ile ALP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. (r= -0,217) (p<0,05)
- 3- Her iki grupta lumbal total BMD ile kreatinin klirensi arasında pozitif korelasyon saptandı. (r=0,255) (p<0,05)
- 4- Her iki grupta sol kalça total BMD ile kreatinin klirensi arasında pozitif korelasyon saptandı. (r=0,271) (p=0,01)

- 5- Her iki grupta lumbal total BMD ile HbA1c düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0,260$) ($p < 0,05$)
- 6- Her iki grupta sol kalça total BMD ile HbA1c düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0,242$) ($p < 0,05$)
- 7- Her iki grupta HbA1c ile kan ALP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0,372$) ($p = 0,0001$)

5-TARTIşMA

Diyabetik osteopenide, kemik kaybının patogenezinin birçok faktör sorumlu olabilir. Bunlar, vasküler veya nöropatik mekanizmalar, kötü glisemik kontrol, Ca ve D-vitamini metabolizması bozuklukları, hiperkalsiüriye sekonder artmış PTH sekresyonunu içerir (49).

Tip 1 diyabetli hastalarla yapılan birçok çalışmada kemik kütlesinde azalma bildirilirken (50,51) tip 2 diyabette kemik dansitesinin normal, düşük hatta yüksek (52,53) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Biz, alışmamızda tip1 diyabet ve kontrol grubunu, kemik mineral dansitesi, kemik yapım ve yıkım markırları ile birlikte karşılaştırdık. Diyabetik hasta grubunda, femur intertrochanterik bölge, sol femur total BMD, sol femur Z-skoru, L1-L3-L4 lumbal BMD ve total lumbal BMD anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Total lumbal Z- skoru ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen diyabetik grupta daha düşük saptandı($p=0,07$).

Tip1 diyabetli erişkinlerde, düşük kemik kitlesi ve fraktür oranında artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Tip1 diyabetli kadın ve erkeklerde değişen derecelerde osteoporoz ve osteopeni saptanmıştır (54, 57). Erişkin tip1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, diyabetik grupta kontrol grubuna göre femur boynunda kemik mineral dansitesinin %10, alt ekstremitelerde ise %12 azalmış olduğu gösterilmiştir (54).

Krakauer ve ark. (55) 12 yıllık takip sonucu tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda nondiyabetik kontrol grubuna göre düşük BMD saptamışlardır.

Yine yapılan bir çalışmada tip1 diyabetli hastaların önemli bir yüzdesinde osteopeni olduğu, bunun diyabetin geç komplikasyonuna bağlı olmadığı ifade edilmiştir (56). Bunun tersi olarak, Munoz Torres M. ve ark. (57) Tip1 diyabetli hastalarda DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölümü yaptıkları bir çalışmada osteopeninin, bu hastalarda diyabetin genel bir komplikasyonu olduğunu bildirmişlerdir. alışmalarında kemiğin biyokimyasal markırları ile BMD arasında bağlantı saptamamışlardır. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların diyabetik osteopeninin progresyonunda kritik faktör olduğunu iddia etmişlerdir.

Jussi T. Tuominen ve ark (58) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabet ve kontrol grubuna göre tip1 diyabetlilerde düşük BMD saptamışlardır. Bu çalışmaya 30 yaş üstünde diyabet gelişen (doruk kemik kitlesine ulaşmış) hastalar alınmıştı. Bu nedenle tip 1

diyabetik hastalarda görülen osteopeniyi, azalmış doruk kemik kitlesi şeklinde açıklanamayacağını savunmuşlardır. Adı geçen çalışmada Tip 1 diyabette düşük BMD olmasının nedenin diyabetin veya tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki direkt etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hastaların osteoporoz ve buna bağlı fraktür riski için değerlendirilmesi gerektiği de bu çalışmada belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise diyabet başlama yaşı $19,5 \pm 2,5$ yıl ve yaş ortalaması $26,8 \pm 9,3$ yıl idi. Yani diyabet grubunun önemli bir kısmı henüz doruk kemik kitlesine ulaşmamışlardı. Bu nedenle yukarıdaki çalışmanın aksine diyabetin kendisi, doruk kemik kitlesine ulaşmayı engelliyerek BMD de azalmaya neden olabilir.

Diyabetik osteoporozda kemik turnoverini inceleyen çalışmaların bulguları farklılıklar göstermektedir. Örneğin Gallacher (59), serum ALP ve idrarda kalsiyum / kreatinin ile idrar hidroksiprolin / kreatinin oranlarını yüksek bularak tip1 diyabette kemik turnoverinin arttığını ileri sürmüştür.

Nishikawa ve arkadaşları (60) diyabetiklerde kemik ALP'ı çalışmışlar ve osteopenili diyabette osteopeni olmayanlara göre ALP düzeyini ve idrarda Ca / kreatinin düzeyini yüksek bulmuşlardır. Bu sonucu osteopenili tip1 diyabetlilerde kemik turnoverinin artması şeklinde tanımlamışlardır.

Diyabetin insanlardaki mineral metabolizması üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar diyabette kalsiyum ve fosforun idrarla aşırı miktarda atılımından başka mineral metabolizmasında dikkate değer bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (61).

Yine, osteoporoz ve osteopeni saptanmış tip 1 diyabetik hastalar ile yapılmış bir çalışmada, serum ALP, osteokalsin ve piridinolin diyabet grubunda belirgin olarak daha yüksekken deoksipiridinolin düzeyinde belirgin farklılık saptanmamıştır. Diyabetin metabolik kontrolü veya diyabetin kronik komplikasyonları ile BMD ve kemik turnover markerleri arasında korelasyon görülmemiştir (62).

Yapılan başka bir çalışmada ilginç olarak, DEXA ile lumbal bölgeden ölçülen kemik mineral dansitesi tip1 diyabet olgularında kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca adı geçen araştırmada kemik yapım markırı ALP ve kemik rezorbsiyon markırı hidroksiprolin / kreatinin oranının diyabetik hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu araştırmacılar artmış kemik turnoverinin hayatın ileri dönemlerinde osteoporoz riskine neden olabileceği iddia etmişlerdir (59). Bizim

çalışmamızın da gösterdiği gibi kemik mineral dansitesi hangi düzeyde olursa olsun tip 1 diabet, artmış kemik turnoverine neden oluyor gibi görünmektedir.

Yaptığımız çalışmada 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor düzeyi ve idrar piridinolin / kreatinin düzeyinde diyabet ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak deosipiridilolin/kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı idi.($p<0,05$) Buna bağlı olarak, diyabette artmış kemik rezorbsiyonunun osteopeni gelişiminde önemli olabilir. Bizim hasta grubumuzda günlük alınan kalsiyum düzeyleri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımının kontrol grubundan farklı olmaması nedeniyle, idrarda artmış kalsiyum ve fosfor atılımın diabetiklerde osteoporoz gelişiminde önemli bir etken olmadığını düşündürmektedir.

Tip1 diyabetik hastalarda serum osteokalsin düzeyinin normal (63) ve azalmış (64) olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, kronik komplikasyonlar (retinopati, proteinüri) gelişmiş tip 1 diyabetli hastalarda komplikasyon gelişmeyenlere göre osteokalsin düzeyi daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada mikrovasküler komplikasyonların, osteokalsin seviyesini etkilediği iddia edilmiştir (65).

Biz çalışmamızda kemik yapım markırı olarak ALP ve osteokalsin çalıştık. Osteokalsin düzeylerinde farklılık yok iken ALP düzeyleri kontrol grubuna göre diyabetik grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) . Bu çalışmaya göre, diyabetiklerde, kemik yapımında, bazı çalışmaların aksine azalma değil, artma saptanmıştır. Ancak bu artış, artmış rezorbsiyonu kompanse edebilmek için oluşturulmuş olabilir.

Yapılan bir çalışmada tip1 diyabetli hastalar içinde, femur boyunda osteopeni saptanan olgularda IGF- 1 ve osteokalsin seviyeleri kontrol grubundan belirgin olarak daha düşük bulunmuş ve mikrovasküler komplikasyonların, diyabetik osteopeninin progresyonu için önemli olduğu ifade edilmiştir (57).

Hem insülinin hem de IGF-1'in, osteoblastların replikasyonu ve fonksiyonları üzerine etkileri vardır. Bunlar, kemik yapımına katkıda bulunurlar (66). IGF- 1, kanda IGF- BP- 3 ile taşınmaktadır. Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada, düşük IGF- 1 ve IGF- BP- 3 olan olgularda kemik mineral kitlesinde de azalma olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada makroalbuminüri olan hastalarda düşük kalça BMD görülmüştür.

Bu nedenle tanımlanmış nedenler olmamasına rağmen, IGF- 1, IGF-BP ler ve BMD arasında kompleks bağlantılar olduğunu düşündürmektedir (67).

Bizim çalışmamızda IGF-BP- 3 diyabetik grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. IGF- 1 düzeyi de daha yüksekti. Ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. IGF- 1 ve IGF-BP3, osteoblastlarda üretilmekte ve kemik oluşumunda görev almaktadır. Bu sonuçlar diyabetik hastalarda kemik yıkımı ile birlikte kemik yapımının da artmış olduğunu düşündürmektedir.

Biz, yaptığımız çalışmada diyabet ve kontrol grubunda serum kortizol düzeylerini karşılaştırdık ve diabetik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptadık ($p<0,05$). Diyabetik osteopeni/osteoporoz gelişiminde, diğer faktörler yanında, kortizol yüksekliği de katkıda bulunuyor olabilir. Kortizolun osteoblast fonksiyonunu baskıladığı, osteoblast apoptozisinde artışa neden olduğu, kemik rezorbsiyonunu uyardığı, barsaktan kalsiyum emilimini azaltıp idrardan kalsiyum kaybını arttırdığı bilinmektedir.

Diyabetin komplikasyonları, uzun dönem kötü metabolik kontrolün kümülatif sonuçlarını yansıtır. Birçok çalışmada BMD ve mikrovasküler komplikasyonlar arasında bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Normal menstruel sıklısa sahip kadınlarda mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve yaygınlığı ile BMD'leri arasında ters olarak korelasyon saptanmıştır (48). Mathiassen ve ark.(48), takip edilen ve başlangıçta komplikasyonu olmayan 18 (9 kadın) tip 1 diyabetli hastayı 11 yıl sonra karşılaştırmıştır. Bunlardan sadece proteinüri ve retinopati gelişenlerde BMD de bozulma saptanmıştır. Ciddi periferik nöropati olan hastalar, nöropatisi olmayan diyabetli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm sahalarda BMD daha düşük olarak saptanmıştır. Bunlar küçük gruplar olmasına karşın diğer komplikasyonlar ve aktivite düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır. Retinopatinin diyabetik osteopeninin progresyonunda önemli olduğu bildirilmiştir (68). Mikroanjiopati komplikasyonları ile kemik kaybı arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (69). Biz, çalışmaya aldığımız tüm olguların kreatinin klirensi ile kemik mineral dansitelerini karşılaştırdık ve pozitif korelasyon saptadık. Bu bulgu mikrovasküler komplikasyonların kemik mineral dansitesine etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Tip1 diyabetiklerde, metabolik kontrolün (HbA1c düzeyi) osteopeni üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada Lumbal BMD Z- skoru ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptanmış. Bunun sonucu tip1 diyabetiklerde uzun süreli kötü metabolik kontrolün erişkin yaşta osteopeni riskine neden olabileceği iddia edilmiştir (70). Ancak kemik kaybı ile HbA1C arasında bağlantı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (71). Yaptığımız çalışmada total lumbal ve sol kalça BMD ile HbA1c arasında negatif korelasyon mevcut idi. Biz, kötü metabolik kontrolün, diyabetin diğer organlardaki kronik komplikasyonları hızlandırması gibi kemik üzerinde de benzer etkiler yapabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak;

- 1- Tip 1 diyabetik hastalar, daha düşük kemik mineral dansitesine sahiptir.
- 2- Tip 1 diyabetik hastalarda artmış idrar deoksipiridinolin ve artmış ALP düzeyleri, yani artmış kemik turnover, osteoporoz gelişiminden sorumlu olabilir.
- 3- Diyabet ve kontrol grubundaki tüm hastalarda HbA1c düzeyi arttıkça kemik mineral dansitesinde azalma görülmüştür. Buna bağlı olarak, kötü metabolik kontrol osteopeni gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.
- 4- Diyabetik hastalarda artmış kortizol düzeyi, kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- 5- Tip 1 diyabetik hastaların osteoporoz yönden araştırılması ve takip edilmesi yararlı olabilir.

7-KAYNAKLAR

- 1- Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. Current Medical Diagnosis&Treatment (2005), p: 1157
- 2-Expert committee (1997) Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20: 1183- 97
- 3-Jun HS Khil & Yoon JW (2002) Role of glutamic acid dekarboxylase in the pathogenesis of type1 diabetes. Celluler and moleculer life sciences 59: 1892- 901
- 4- Iolon J et al (2002) Estimation of genetic risk for type1 diabetes. American Journal of Medical Genetics 115: 20- 36
- 5-Akerblom H et al (2002) Enviromental factors in the etiology of type1 diabetes. American Journal of Medical Genetics 115: 18- 29
- 6-Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al. Harrisons Principles of Internal Medicine 15. th edition p:2112
- 7- Neyzi O, Laron Z, Bilginturan N, In: Çocuk ve adelesanlarda Tip1 diyabet kursu kitabı yayını. No 1: Mart 1995, 9- 19, 20- 27
- 8- Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al. Harrisons Principles of Internal Medicine 15. th edition p:2119
- 9- Dods R.F: Diabetes Mellitus. In: Kaplan L.A., Pesce A.J., editors. Clinical Chemistry 3 rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 1996 p: 613- 41
- 10- Scottiish Intercolligate Guidelines Network 55 (2001). Management of diabetes-a national clinical guideline. Royal collage of Physicians Edinburgh 55: 24- 8
- 11- The diabetes control and complications trial study group (1998) Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 116: 874- 86
- 12-Rohlfing C et al (2000) Defining the relationship between plazma glucose and HbA1C. Diabetes Care 25: 275- 8
- 13-Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. Current Medical Diagnosis& Treatment 2005; p:1120-1121
- 14-Avioli L, Krane S.M, Metabolic Bone Diseases and Related Disorders. 2nd edition. Saunders Comp. 1990, Phledelphia. 244- 281, 850- 879
- 15- Becker D.J, Weber B. In: Brook C.H.D. ed. Clinical Endocrinology Blacwell Ltd, London; 3rd edition, 1995, 654- 676
- 16- Teitelbaum L.S, Bone Remodeling and The Osteoclast. J of Bone and Mineral Research 1993, vol 8 supl 2, 523- 525
- 17- Marie P.J Human Osteoblastic Cell. A potantiel tool to asses the etiology of pathologic bone formation. Journal of Bone and Mineral Research 1994;9: 1847- 1850

- 18- MacDonald B.R, Gowen M. Balliers Clinical Rheumatology 1993;7: 421
- 19- Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al Harrisons Principles of Internal Medicine 15. th edition p: 2228
- 20- Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. In Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz, Gökçe Kutsal Y. Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2001, s: 93- 98
- 21- Merih E. Osteoporoz Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri İstanbul, 1999
- 22- Yeşim Gökçe-Kutsal, Osteoporozda Kemik Kalitesi Güneş Kitabevi, Ankara 2004
- 23- Yeşim Gökçe-Kutsal, Osteoporoz, modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, s:115- 116
- 24- Kimmel D. B, A Paradigm for Skletal Strength Homeostasis. Journal of Bone and Mineral Research, 1993 vol 8, suppl2, 511- 522
- 25- O'Gradaigh, D.Debiram, L.Richards H.K et al A Prospective Study of Discordance in Diagnosis of Osteoporosis Using Spine and Proksimal Femur Bone Densitometry. Osteoporosis int: 2003; 14: 13- 18
- 26- Delmas D.P, Biochemical Markers of Bone Turnover. Journal of Bone and Mineral Research 1993 vol 8, suppl 2, 549- 555
- 27- Nishikawa Y, Kanda T. et al; Cellülose acatat elektroporetic determination of bone phosphatase activity in healthhy subject and diabetic patient with and without osteopenia. Clinica Chimica Acta, 1992; 210, 13- 22
- 28- Tohme J.F., Seibel M.J., Silverberg S.J. et al : Biochemical Markers of Bone Metabolism. Z.Rheumatology 1991; 50: 133- 15
- 29- Delmas D.P., Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling In Osteoporosis Bone. 1992; 13: 17- 21
- 30- Moro L. Mucelli R.S.P., Gazzarini C. Et al : Urinary beta1-galactosyl-o-hydroxylysine as a marker of kollajen turnover of bone. Calcif. Tissue Int. 1988;42: 87- 90
- 31- Yeşim Gökçe-Kutsal, Osteoporoz, modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, sayfa: 59
- 32- Reiser K.M., Last J.A., Collagen crosslink in lungs of rats with experimental silicozis. Collagen Rel. Research 1986; 6: 313- 319
- 33- Eyre D.R., Paz M.A., Gallop P.M., Crosslink in collgen and elastin. Annu Reu. Biochemistry 1984; 53: 717- 748
- 34- Schlemmer A., Hassauer C., Jensen M.J., Christiansen C., Marked clinical veryation in urinary excretion of pyridinium crosslink in premenopozal women. Journal Clinic Endocrinology Metabolisma. 1992; 74: 476- 480

- 35- Beardworth L.J., Eyre D.R., Dickson I.R., Changes with age in the excretion of lysyl and hydroxypyridinoline; two new markers of bone collagen turnover. *Journal Bone Mineral Research*.1990; 5: 671- 676
- 36- Uebelhart D., Schlemmer A., Johansen J., Gineyts E. Et al. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslink. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*.1991; 72: 367- 373
- 37- Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Urinary excretion of pyridinoline crosslink correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patient with vertebral osteoporosis. *J. Bone Mineral Research*. 1991; 6; 639- 644
- 38- Seibel M.J., Gartenberg F., Silverberg S.J., Robins S.P et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in primary hyperparathyroidism. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 1992; 74: 481- 486
- 39- Harvey R.D., Meltardy K.C., Reid I.V.; Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium crosslinks as specific urinary markers. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 1991; 72; 1189- 1194
- 40-Schneider L.E., Schedl H.P., (1972) Diabetes and intestinal calcium absorption in the rat. *American Journal Physiol*. 223: 1319- 1323
- 41- Leman J.Jr, Lennon E.J., Piering W.R., Ricinatti E.S., (1970) Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J. Laboratory Clinical Medicine* 74: 578- 585
- 42- Imura H., Seino Y., Nakagawa S., Goto Y. et al. (1987) Diabetic osteopenia in Japanese: a geographic study. *J. Japanese Diabetes Society*. 30: 9924- 9929
- 43- Rico H., Hernandez E.R., Cabranes J.A., (1989) Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes; the possible cause of osteopenia in diabetic. *Calcif Tissue Int*. 45: 71- 73
- 44-Terada M., Inaba M., Yano Y., Hasuma T. Et al (1988) Growth inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cell. *Bone*;22: 17- 23
- 45-Inaba M., Terada M., Nishizawa Y., Shioi A., et al (1999) Protective effect of an aldose reductase inhibitor against bone loss in galactose-fed rats: possible involvement of the polyol pathway in bone metabolism. *Metabolism* 48: 904- 909
- 46- Krkauer J.C., McKenna M.J., Buderer N.F., Rao D.S. Whitehouse FW, Parfitt AM(1995) Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 44: 775- 782
- 47- Schwartz P.J, Sellmeyer D.E. Ensrud K.E. Cauley J.A. et al. (2001) Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J. Clinical Endocrinology Metabolism*.86: 32- 38
- 48-Sue A. Brown, Julie L.Sharpley; Osteoporosis: An under- appreciated complication of diabetes *Clinical diabetes* vol 22 number1, 2004

- 49- Angela M., Inzerillo and Solomon Epstein ; Osteoporosis and diabetes mellitus ; Review in Endocrine & Metabolic Disorders 2004; 5: 261- 26
- 50- Auwerx J., Dekueker J., Bouillon R., Geusens P., Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. Diabetes 1988; 37: 8- 12
- 51- Rosenbloom A.L., Lezotte D.J., Weber F.T., Guda F.J. et al. Diminution of bone mass in childhood diabetes. Diabetes 1977; 26: 1052- 1055
- 52- Al- Maatoug MA, El-Desouki MI, Othman SA, Mattar EH et al. ; Prevalance of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus ; Saudi Med. J. 2004 Oct. 25 (10) : 1423-7
- 53- Perez-Castrillon JL, De Luis D, Martin- Escudero JC, Asensio T et al. Non-insulin- dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors ; J. Diabetes Complications 2004 Nov- Dec ; 18 (6) : 317-21
- 54- Kemink S.A., Hermus A.R. , Swinkels L.M., Lutterman J.A. Osteopenia in insulin dependent diabetes mellitus; prevalence and aspect of pathophysiology. J. Endocrinology Invest 2000; 23; 295- 303
- 55- Krakauer J.C., McKenna M.J., Buderer N.F., Rao D.S. et al : Bone loss and bone turnover in diabetes ; Diabetes 44; 775-782 , 1995
- 56- Lopez-Ibarra P.J., Pastor M.M., Escobar-Jimenez F., Pardo M.D. et al. Bone Mineral Density at time of clinical diagnosis of adult onset type1 diabetes. Endocrinology Practice 2001; 7: 346- 351
- 57- Munoz-Torres M., Jodar E., Escobar-Jimenez F., Lopez- Ibarra : J. Bone mineral density measured by Dual-X ray absorbsiyometry in Spanaish patient wihh insulin dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int. 1996;58: 316- 319
- 58- Jussi T. Tuominen, Olli Impivaara, Pauli Puukka, Tapani Ronnema, Bone mineral density in patient with Type1 and Type2 diabetes. (1999) Diabetes Care 22;1196- 1200
- 59- Gallacher S.J., Fenner J.A.K. et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopsoel women with type1 diabetes mellitus. Diabetes 1988; 37: 463- 472
- 60- Nishikawa Y. Kanda T. Et al, Cellulose acetate electrophoretic determination of bone alkaalin phosphatase activity in healthy subject and diabetic patients with and without osteopeni. Clinica Chimica Acta 1992;210; 13- 22
- 61- Heath H., Lambert P.W., Service F.J., Arnaud S.B. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. J. Clinical Endocrinology Metabolism. 1979; 49: 462- 466
- 62- Miazgowski T, Andrysiak-Mamos E, Pynka S. Et al. The evaluation of bone mineral density and selected markers of bone turnover in patient with insulin dependent diabetes mellitus. Przegl Lek. 1997;54 (7- 8):533- 9
- 63- Çakatay U., Akçay T., Hacibekiroğlu M., İlkova H. : Variation in serum osteocalcin levels in diabetic subject. Medicine Science Research 1995;23: 489- 491

- 64- Pedrazzoni M, Ciotti C, Pioli G, Girasole G. Et al. Osteocalcin levels in diabetic subject. *Calcif Tissue Int.* 1989; 45: 331- 336
- 65- Paşaoğlu H., Kumandaş S., Keleştimur F. ; Serum osteocalcin levels in type 1 diabetes mellitus : *The Turkish Journal of Pediatrics* 1995; 37: 323-9
- 66- Hock J.M., Centrella M., Canalis E. Insulin-like growth factor1 has independent effects on bone matrix and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122: 254- 260
- 67- Jehle P.M., Jehle D.R., Mohan S., Bohm B.O. Serum levels of IGF system components and relationship to bone metabolism in type1 and type2 diabetes mellitus patients. *Journal Endocrinology* 1998; 159; 297- 306
- 68- Campos-Pastor M.M., Lopez Ibarra P.J., Escobar Jimenez F. Et al. : Intensive Insulin therapy and bone mineral density in type1 diabetes: a prospective study. *Osteoporosis Int.* 2000; 11; 455- 459
- 69- Bartos V., Jirskovska A., Kasalicky P., Smahelova A. Et al. Osteopenia and osteoporosis in diabetic women over 40 years of age. *Cas Lek Cesk* 2001; 140: 299- 301
- 70- Valerio G., Del Puente A., Esposito-del Puente A., Buono P The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type1 diabetes mellitus. *Hormonal Research* 2002; 58(6): 266- 72
- 71- Buysschaert M., Cauwe F., Jamart J., Brichant C. Et al Proximal femur density in type1 and type2 diabetic patient . *Diabetes Metabolism* 1992; 18; 32- 37