

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS
TANISI OLAN HASTALARDA
OSTEOPOROZ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

DR. NAZİF YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. KEVSER ONBAŞI

KÜTAHYA-2020

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUS
TANISI OLAN HASTALARDA
OSTEOPOROZ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

DR. NAZİF YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. KEVSER ONBAŞI

KÜTAHYA-2020

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	Nazif Yalçın
Anabilim/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
Tez Başlığı	Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanısı Olan Hastalarda Osteoporoz Sıklığı Ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi
Sınav Tarihi	16.04.2020

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Kevser Onbaşı


BAŞKAN


Dr. Öğr. Üyesi Türkan Paşalı Kilit
Üye



Prof. Dr. Aysen Akalın

Üye



İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	II-III
ŞEKİLLER.....	IV
KISALTMALAR.....	V-VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-27
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28-34
BULGULAR.....	35-55
TARTIŞMA.....	56-68
SONUÇ.....	69-70
KAYNAKLAR.....	71-84

TABLULAR

Tablo 1: Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması(a)

Tablo 2: Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması(b)

Tablo 3: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA 2019)

Tablo 4: İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo 5: Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Osteoporoz Tanı Kriterleri

Tablo 7: Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler

Tablo 8: Osteoporoz Risk Faktörleri

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Tablo 10: Hasta Grubu Sosyodemografik Veri Ortalamaları

Tablo 11: Sosyal alışkanlıklar ile ilgili veriler

Tablo 12: Hasta Grubu Sayısal Veriler Ortalaması

Tablo 13: Hasta Grubunun Tedavi Planları

Tablo 14: Hasta Grubunun DM' ye Bağlı Komplikasyon Durumları

Tablo 15: Kemik Yapım-Yıkımını Etkileyebilen Parametreler

Tablo 16 Günlük Kalsiyum Alımı Yeterlilik Verileri

Tablo 17: Tip 1 DM' lilerde KMY Ölçüm Sonuçlarının T ve Z Skor Verileri

Tablo 18: Tip 1 DM' li Hastalarda Major Osteoporotik Kırık Riskiyle İlişkili Faktörler

Tablo 19: Tip 1 DM' li Hastalarda Kalça Kırığı Riskiyle İlişkili Faktörler

Tablo 20: Tip 1 DM' li Hastalarda Major Osteoporotik Kırık Riski ve Kalça Kırığı Riski İle İlişkili Faktörlerin Korelasyon Testi

Tablo 21: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile Sosyodemografik Veriler Arasındaki İlişki (sınır değer -2' ye göre)

Tablo 22: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile Bazı Kategorik Değişkenler Arasındaki İlişki (sınır değer -2' ye göre)

Tablo 23: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Tablo 24: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z skor ile ilişkili değerler (a) (sınır değer -2' ye göre)

Tablo 25: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z skor ile ilişkili değerler (b) (sınır değer -2' ye göre)

Tablo 26: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması (a)

Tablo 27: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması (b)

Tablo 28: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması

Tablo 29: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması

Tablo 30: FRAX Kalça Kırığı Riski ile Çeşitli Değişkenlerin Lojistik Regresyon Model 1 Sonuçları

Tablo 31: L1-L4Z Skor ile Çeşitli Değişkenlerin Lojistik Regresyon Model 2 Sonuçları

Tablo 32: Tip 1 DM' li Hastalarda KMY Düşük Saptanan Çalışmalar-Derleme

Tablo 33: Tip 1 DM' li Hastalarda KMY Düşük Saptanmayan Çalışmalar-Derleme

ŞEKİLLER

Şekil 1: International Osteoporosis Foundation (iofbonehealth calcium calculator)

Şekil 2: İofbonehealth calcium calculator hesaplama sonucu örneği

Şekil 3: FRAX risk hesaplama sistemi

Şekil 4: L1L4 Z Skor Ölçüm Sonuçlarının Cinsiyete Göre Sınıflandırılması



KISALTMALAR

Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

APG: Açlık Plazma Glukozu

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

MHC: Major Histocompatibility Complex

HLA: Human Lökosit Antijen

DEXA: Dual Energy X-ray Absorbtiometry

CT: Computerize Tomografi

USG: Ultrasonografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

ZnT8: Zinc transporter 8

Ig: İmmunglobulin

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

HbA1c: Glikozile Hemoglobin

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

HHD: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

SS: Standart Sapma

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool-Kırık Riski Değerlendirme Aracı

Oİ: Otoimmün

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hgb: Hemoglobin

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

T.Kolesterol: Total Kolesterol

TG: Triglisericid

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, desteğini her zaman yanında hissettiğim saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Kevser Onbaşı' ya;

Eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinin bana aktararak mesleki ve kişisel gelişimime destek olan başta İç hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarım olmak üzere tüm hocalarıma;

Desteklerini her zaman yanında hissettiğim değerli arkadaşlarım Dr. Ömer Faruk Tekin ve Dr. Emre Mırçık' a;

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve sağlık çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme;

Tüm bu yoğun süreç boyunca sabrını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hayat ve yol arkadaşım sevgili eşime ve biricik kızıma;

Teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin hasarlanması sonucunda mutlak insülin eksikliği ile seyreden metabolik kronik bir hastalıktır. Günümüzde insidansi hızla artan tip 1 DM' ye bağlı bir çok komplikasyon gelişebilmektedir ve hastalığın kemik üzerine olan olumsuz etkileri de bunlardan bir tanesidir. Hastalarda insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi sonucunda kolajen doku hasarı, IGF-1 (İnsülin-like growth factor-1) eksikliğine bağlı kemik yapım-yıkım dengesinin bozulması otoimmünite ve değişen sitokin dengesine bağlı olarak osteoporoz gelişebilmektedir.

Yapılan çalışmalara göre tip 1 DM' ye bağlı olarak osteoporoz daha sık görülebilmektedir ve daha erken yaşta başlayabilmektedir. Tip 1 DM' ye bağlı osteoporoz sıklığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması çalışmamızın esas amacını oluşturmaktadır.

Tip 1 DM' ye bağlı osteoporoz sıklığının ve ilişkili faktörlerin araştırıldığı Ocak 2019 tarihinden itibaren 1 yıl süre ile yapılan çalışmamız Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran gönüllü 30 tip 1 DM' li hasta ile yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların DEXA ölçüm sonuçları, rutin laboratuvar tetkik sonuçları ve sosyodemografik özellikleri kayıt altına alındı. Çalışmada hastalara hiçbir invaziv işlem uygulanmadı. Elde edilen veriler ile çalışmanın istatistiksel analizi yapıldı.

Çalışmanın sonucunda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm sonuçları literatürle benzer olarak düşük saptandı. KMY sonuçları ile günlük kalsiyum alımı, D vitamini, laktoz intoleransı, hemogloblin ve kalça kırığı riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 DM, Osteoporoz, Tip 1 DM ve Osteoporoz

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM) is a metabolic chronic disease that progresses with absolute insulin deficiency as a result of damage to pancreatic beta cells. Today, many complications can develop due to the rapidly increasing incidence of type 1 DM and the negative effects of the disease on bone are one of them. Osteoporosis may develop in patients with collagen tissue damage due to hyperglycemia resulting from insulin deficiency, bone turn over impairment due to IGF-1 deficiency, autoimmunity and changing cytokine balance.

According to the studies, osteoporosis can be seen more frequently and start at an earlier age depending on type 1 DM. The main purpose of our study is to investigate the frequency and related factors of osteoporosis at patients with type 1 DM.

Our study was executed in Kütahya University of Health Sciences Evliya Çelebi Training and Research Hospital endocrinology - internal medicine polyclinics for 1 year from January 2019 with 30 volunteer patients. DEXA measurement results, routine laboratory examination results and sociodemographic characteristics of the patients were recorded in our study. No invasive procedure was applied to the our patients in the study. Statistical analysis of the study was made with data collected.

As a result of the study, bone mineral density (BMD) measurement results were found to be low, similar to the literature. A significant correlation was found between BMD results and daily calcium intake, vitamin D, lactose intolerance, hemoglobin and risk of hip fracture.

Keywords: Type 1 DM, Osteoporosis, Type 1 DM and Osteoporosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), otoimmün mekanizmalarla pankreas beta hücrelerinin hasarı sonucu gelişen ve insülin eksikliği ile seyreden metabolik bir hastalıktır (1). Hastalarda insülin yetersizliğine bağlı olarak hiperglisemi gelişmekle birlikte poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi bulgular oluşabilmektedir (2).

Tip 1 DM çocukluk çağında ve genç erişkinlerde sıklıkla görülmekle birlikte hastalığın insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın insidansı Norveç, İsveç gibi ülkelerde en yüksek iken; Çin ve Güney Amerika'da düşük olarak tespit edilmiştir (2,3). Yapılan çalışmalar ile Tip 1 DM insidans artışının ortalama hızının % 3 olduğu ve puberte döneminde yoğunlaşmanın olduğu tespit edilmiştir(4). Tip 1 DM genel olarak popülasyonda 300 çocuktan 1' ini etkilemektedir ve ailesinde tip 1 DM öyküsü olan kişide hastalık oluşma riski topluma göre daha fazladır (2,5). Tip 1 DM insidansı çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre kış mevsiminde doğan çocuklarda hastalık insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (6).

Tip 1 DM hastalığının patogenezinde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığın oluşumunda beta hücre hasarı temel mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Hastalığın patolojisinde MHC gen kompleksi ve HLA alellerinin genetik duyarlılığı etkilediği ve hastalık oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir (8).Otoimmünitinin hastalık patogenezinde rolü olduğu saptanmıştır ve otoantikolar hastalığın oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda patogeneizde diyetin etkili olabileceği düşünülmüştür ve D vitamini, omega-3 yağ asidi alımı hastalık oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (10).

Tip 1 DM hastalığına sahip kişilerde kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) araştırıldığı birçok çalışmalar vardır ve yapılan çalışmaların çoğunda bu hastalarda kemik mineral yoğunluğunda osteopeni saptandığı belirtilmiştir (11). Aksini söyleyen çalışmalar olsa da diyabetes mellitusun kemik metabolizması üzerindeki mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çok sayıda çalışma da tip 1 DM' li hastalarda KMY değerinin azaldığı yönündedir (11,12).

Osteoporoz azalmış kemik kitlesi ile ilerleyen, kırık riskinin ve kırık insidansının arttığı halk sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır(13). Yapılan çalışmalara göre kırık riskinin belirgin arttığı bu hastalık incelendiğinde 2000 yılında dünya çapında yaklaşık olarak 9 milyon osteoporotik kırık olduğu tahmin edilmiştir (14). Çok merkezli yapılan bir çalışmada osteoporozla bağlı kalça kırığı insidansı incelendiğinde Güney Afrika'da oran düşük saptanırken araştırmada başı Avrupa ülkelerinin çektiği görülmüştür ve FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) ile yapılan incelemede ülkelere göre varyasyonlar olmakla birlikte osteoporoz kırık insidansı için geniş bir global havuz beklendiği öngörülmüştür (15).

Kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla seyreden osteoporoz hastalığı için bu azalmayı gösterebilmek için yardımcı tetkiklere ihtiyacımız vardır ve bu yardımcı tetkiklerden Radyografiler, Dual Energy X-ray Absorbtiometry(DEXA), Computerize Tomografi(CT), Ultrasonik Ölçüm başlıcalarıdır (16). Hastaları değerlendirmede DEXA nın en çok kullanılan ve altın standart yöntem olduğu bilinmektedir (17).

Tanı yöntemlerinin gelişmesi, sağlık merkezlerine ulaşılabilirliğin artması ile günümüzde yaşam süresi uzamasına ve hastalıklara tanı koyabilmemize olanak sağlamıştır. Bu durum da diyabetes mellituslu hastalarda komplikasyon görme oranımızı arttırmıştır. Çalışmamızın amacı; Tip 1 DM hastalarında osteopeni ve osteoporoz sıklığı ile etkileyen faktörleri belirlemek ve FRAX skorlamasını kullanarak bu hastalardaki kırık riskinin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tip 1 DM

2.1.1.Tanım:

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin otoimmün mekanizmalar sonucunda hasarlanması ve buna bağlı olarak da insülin eksikliği ile seyreden metabolik bir hastalıktır (2,18). Günümüzde insidansı hızla artan tip 1 diyabetes mellitus; ketoasidoz, non ketotik hiperozmolar koma, hipoglisemi gibi acil müdahale gerektiren tablolar dışında; uzun dönemde görme yitimine kadar yol açabilen retinopati ile nefropati, ayak ülser ve amputasyonları, gastrointestinal, kardiyovasküler sistemler gibi multiple odağı etkileyebilen nöropati olmak üzere birçok komplikasyona sebep olabilmektedir (19).

2.1.2.Tarihçe:

Diyabet hastalığının ilk izlerine Milattan önce (M.Ö.) antik Mısırlılar döneminde rastlanır ve hastalık çok su içme, fazla idrara çıkma ile farkedilir. Kapadokyalı Aretaeus yaşadığı dönemde diyabet hastalığını gözlemleyerek ilk tanımlamaların temelini atar (20). 17. Yüzyılda yaşayan Thomas Willis adlı bilim adamı diyabetes mellitusu terim anlamda kullanmıştır ve diyabetli hastalarda idrarın tatlı olduğunu saptamıştır (20,21). 1813-1878 tarihlerinde yaşamış olan Claude Bernards adlı bilim adamı deneysel çalışmalar yaparak fazla glukozun karaciğerde depolandığını tespit etmiştir (22). 1889 yılında Minkowski yaptığı hayvan deneyleri ile pankreatektomi yapılan hayvanlarda diyabet semptomlarının oluştuğunu, idrarlarında glukoz saptandığını farketmiştir ve pankreasın glukoz dengesinde önemli olduğunu vurgulamıştır (20). 1923 yılında Nobel ödülü diyabet tedavisinde devrim olan insülin tedavisinin bulunması ile Banting'e verilmiştir (23). 1922 yılında Toronto hastanesinde tedavi gören 14 yaşındaki diyabetik hastaya insülin uygulandı ve enjeksiyon yerinde abse gelişmesi nedeniyle ilk uygulamanın başarısız olmasını takiben kalitesi artırılan yeni insülin ile başarılı sonuç alındı (23). İnsanlar yüz yıllardır diyabetes mellitusun nedenini ve tedavisini araştırıp sorgulamıştır. İnsülin ile ilgili gelişmelere 1955 yılında Nobel ödüllü olan Fred Sanger insülinin yapısını çıkarmıştır ve 1967 yılında Donald Steiner tarafından da proinsülin bulunmuştur (20).

1982 yılında rekombinant insan insülininin kullanılabilir hale gelmesi ve 1990 dan sonra da insülin kalemlerinin bulunmasının ardından insülin tedavisi popülarlığını kazanmış oldu (20,24).

2.1.3.Epidemiyoloji:

Diyabetes Mellitus(DM), tüm dünyada sıklığı hızla artan kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre globalde 2014 yılında 422 milyon diyabetes mellitus tanılı hasta yaşamaktadır. DSÖ verilerine göre bu sayı 1980 yılında 108 milyon olup, 1980 ile 2014 yılları arasında hastalık prevalansı yaklaşık 4 kat artmıştır. DSÖ tahminlerine göre 2016 yılında yaklaşık 1.6 milyon kişi diyabet sebepli hayatını kaybetmiştir ve bu ölümlerin yarısının 70 yaşından önce gerçekleştiği tespit edilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu(International Diabet Federation – IDF) verileri de Dünya Sağlık Örgütü verileri ile koreledir ve her 11 yetişkin kişiden 1' i diyabet hastası olup yaklaşık 425 milyon kişidir. Küresel sağlık harcamalarının yaklaşık % 12 sini kapsayan bu hastalıkta tahmini olarak her 2 hastadan 1' inin tanı almadığı tahmin edilmektedir ve her 7 doğumdan 1'inin gestasyonel diyabetten etkilenmiş olduğu tahmin edilmektedir. IDF 2015 verilerine göre dünyada yaklaşık beş yüz kırk iki bin tip 1 diyabetli çocuk olduğu ve IDF 2017 verilerine göre ise bu rakamın yaklaşık 1 milyonun üstünde olduğu tahmin edilmektedir (25).

Dünyada obezitenin artmasıyla birlikte diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve inme gibi hastalıkların meydana gelme riski artmıştır. Yapılan araştırmalara göre 5 yaş altı çocuklarda obezite prevalansı 2000 yılında % 5 civarındaydı ve bu oran 2010 yılında %6, 2013 yılında ise %6.3 olarak tespit edilmiş ve 2025 yılında bu oranın % 11 olacağı tahmin edilmektedir (26,27). Global diyabet prevalansı da 1980 yılında % 4.7 iken 2014 te % 8.5 e çıkmıştır (26).

Tip 1 DM görülme sıklığı çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir ve coğrafi bölgelere göre hastalık prevalansı değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre Tip 1 DM insidansı en yüksek ortalama 100.000 de 65 çocuk ile Finlandiya ve Sardinia bölgesinde iken Çin ve Amerika'da bu oran daha düşüktür (28,29). Genel olarak tip 1 DM ortaya çıkma yaşı 2 ile 4 yaş ve erken ergenlik (10 ile 14 yaş) olmak üzere 2 pik göstermektedir ve çocukların yaklaşık % 45'i 10 yaşından önce tanı almaktadır (30-32).

2.1.4.Sınıflandırma:

Diyabet hastalığının sınıflandırılmasında Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA) 1997 yılında tanı ve sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır ve 2003 yılında revizyon yapmıştır. DSÖ 1999 da ADA kriterlerini küçük değişikliklerle kabul ettiğini açıklamıştır ve 2006 yılında DSÖ ile IDF 1999 yılındaki kriterlerin korunması gerektiğini vurgulamışlardır. ADA ya göre diyabetes mellitus genel olarak 4 gruba ayrılmıştır;

1. Tip 1 DM (Beta hücre hasarı sonucunda insülin eksikliği vardır)
2. Tip 2 DM (İnsülin rezistansı ve insülin salınım bozukluğunu içeren patolojilerin olduğu durumlarla karakterizedir)
3. Gestasyonel DM (Gebede 2. veya 3. trimesterde oluşan metabolik değişikliklerle ilişkili gebeliğe bağlı insülin direncidir)
4. Diğer spesifik tipler (Gençlerde görülen erişkin tip diyabet-MODY, Kistik Fibrozis ile ilişkili diyabet, transplantasyonla ilişkili diyabet gibi) (33).

Tip 1 DM ve tip 2 DM; hastalığın başlangıcı, ilerleyişi ve klinik olarak heterojen hastalıklardır ve sınıflandırılması her zaman hemen yapılamamaktadır. Tedavinin belirlenmesinde önemli olan sınıflandırma; Tip 2 DM nin erişkinde Tip 1 DM nin çocuklarda beklenen paradigmalara her hastada olmadığından her zaman yapılamamaktadır (34). Çünkü; tip 1 DM hastaları tanı alırken karşımıza poliüri, polidipsi gibi klasik semptomlarla çıkabilirken bu hastaların yaklaşık üçte biri ketoasidoz ile karşımıza gelebilir ve bazı tip 2 DM hastaları ise tanı anında ketoasidoz ile yakalanabilir (35). Tip 1 DM, etyolojisine göre kendi içinde de Tip 1 A (immun aracılıklı) ve Tip 1 B (idiopatik) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Tip 1A DM pankreas beta hücrelerinin immum aracılıklı yıkımı sonrasında gelişen insülin eksikliği ile predispoze olan ve adacık hücresi otoantikörleri, insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri(GAD65) ile tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2B antikörlerinin mekanizmada rol aldığı bir hastalıktır. İdiopatik form olan TİP 1B DM ise, otoimmün harabiyetin kanıtlanamadığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen, ciddi insülin eksikliği ile karakterize sık ketoasidoz ataklarına sebep olan, daha çok Asya ve Afrika bölgesinde görülebilen tip 1 diyabetes mellitusun nadir bir formudur (36).

Tablo 1: Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması(a)(37)

<p>I. Tip 1 DM</p> <p>A. İmmün Kaynaklı</p> <p>B. İdiyatik</p>	<p>D. Neonatal diyabet</p> <p>1. Geçici</p> <p>2. Kalıcı</p>
<p>II. Tip 2 DM</p>	<p>E. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p>
<p>III. Diğer Spesifik Tipler</p> <p>A. Pankreatik B hücrelerinin otozomal dominant genetik hasarı</p> <p>1. Gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity onset diabetes of young-MODY)</p> <p>2. İnsülin geni (INS)</p> <p>3. ATP duyarlı potasyum kanalı(KCNJ11 ve ABCC8)</p> <p>B. Pankreatik β hücrelerinin diğer genetik hasarları</p> <p>1. Otozomal resesif genetik hasarları</p> <p>2. Mitokondriyal DNA</p> <p>3. Ketozis meyilli diyabet</p> <p>C. İnsülin etkisinde genetik hasarlar</p> <p>1. İnsülin reseptör mutasyonları</p> <p>2. Lipoatrofik diyabet</p>	<p>1. Pankreatit</p> <p>2. Travma, pankreatektomi</p> <p>3. Neoplazi</p> <p>4. Kistik fibrozis</p> <p>5. Hemokromatozis</p> <p>6. Fibrokalkuloz Pankreatopati</p> <p>F. Endokrinopatiler</p> <p>1. Akromegali</p> <p>2. Cushing Sendromu</p> <p>3. Glukagonoma</p> <p>4. Feokromasitoma</p> <p>5. Hipertiroidi</p> <p>6. Somatostatinoma</p> <p>7. Aldosteronoma</p>

Tablo 2: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması(b)(37)

<p>G. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β hücre toksisitesi: Vacor, pentamidin, siklosporin 2. β hücre otoimmünesi: α interferon 3. β hücre fonksiyon kusuru: Tiyazid ve loop diüretikleri, diazoksit, α agonistler, β blokörler, fenitoin, opiatlar 4. İnsülin direnci: glukokortikoidler, progesteron, nikotinik asit, tiroid hormonu, β blokörler, atipik antipsikotikler, antiretroviral proteaz inhibitörleri 	<p>I. İmmün aracılı diyabetin nadir formları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stiff-man sendromu 2. İmmün disregülasyon poliendokrinopati enteropati X-linked (IPEX) 3. Otoimmün poliendokrinopati sendromu Tip 1 4. Anti-insülin reseptör antikorları 5. Ataksi telenjiyektazi sendromu 6. POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M spike, cilt anomalileri) <p>J. Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kromozal hasarlar: Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu 2. Nöromusküler sendromlar: Friedreich ataksisi, Huntington koresi, myotonik distrofi, porfiriya 3. Obezite sendromları: Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi 4. Wolfram sendromu
<p>H.İnfeksiyonlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konjenital rubella 2. Diğer virüsler: sitomegalovirüs, koksakivirüs B, adenovirüs, kabakulak 	<p>IV. Gestasyonel DM</p>

2.1.5.Etyopatogenez:

Etyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün tahribatı sonucunda insülin azlığı ile seyreden bir hastalıktır (38). Hastalığın etyolojisinde genetik, çevresel ve immün faktörler rol almaktadır.

2.1.5.1.Genetik Faktörler

Tip 1 DM etyolojisinde birçok genin rolünün olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ile diyabetes mellitus insidansında artış olduğu saptanmıştır ve bu artışın diyabet yapan ya da yatkınlığı sağlayan genlerin kuşaktan kuşağa aktarılmasıyla olabileceği düşünülmüştür(4,39). Yapılan araştırmalara göre Tip 1 DM genetik aktarımında genetik faktörlerin önemli olduğu bilinmesine karşın, herhangi bir kalıtsal faktörün tek başına etkisi tam olarak bulunamamış ve genetik aktarımın multifaktöriyel olduğu düşünülmüştür (40). Tip 1 DM’ de hastalığın oluşumunda çoklu genlerden en önemlisi 6 numaralı kromozom özellikle HLA (Human Leukocyte Antigen) kompleksidir (41). HLA sınıf II bölgesinde bulunan 2 haplotip hastalığın oluşumunda duyarlılık için önemli olduğu düşünülmektedir ve hastalığa sahip kişilerin % 90-95’inin bu haplotiplerin birini ya da her ikisini taşıdığı düşünülmektedir. Buna karşın haplotipleri taşıyan kişilerin %5’inde hastalık geliştiği görülmüştür ve HLA gen duyarlı olan kişilerde hastalık geliştiği düşünülmüştür (42). HLA klas II lokusunda bulunan DR ve DQ gen alellerinin rolü önemlidir ve bu bölgeler hastalık oluşumunun yaklaşık %40-60’ından sorumlu tutulmaktadır (43). Ayrıca bu HLA gen lokus bölgesinde makrofajlar gibi antijen sunan MHC(Major Histocompatibility Complex) sınıf II moleküllerini kodlayan genler vardır ve bu genler tip 1 DM etyolojisinde otoimmün mekanizmalarda önemlidir. MHC kompleksinin antijen sunma kabiliyeti tip 1 DM oluşumunda duyarlılığı arttırabilen bir risk faktörü olabilir ve özellikle tip 1 DM’li hastaların yaklaşık %90’ında bulunan HLA-DR3,DQB1*0201 ya da -DR4, DQB1*0302 alelleri de duyarlılığı arttırıp hastalık oluşum riskini arttıran faktörlerdir (44,45).

Her ne kadar Tip 1 DM vakalarının önemli bir kısmı da aile öyküsü olmayan bireylerde ortaya çıksa da Tip 1 DM genetik havuzdan belirgin etkilenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan araştırmada birinci derece akrabalarında Tip 1 DM öyküsü olan kişilerde hastalığa yakalanma riskinin genel popülasyondaki 300

kişiden 1 kişinin hastalığa yakalanma riski 20 kişiden 1'e yükselmiştir ve hastaların dizigotik ikizlerinde monozigotik ikizlerine göre hastalık oluşma riski daha yüksek saptanmıştır (43,46,47). Tip 1 DM tanısını 5 yaşından önce almış hastanın kardeşleri, tanıyı 5 ile 15 arasında almış olan hastanın kardeşlerine kıyasla daha fazla risk altındadır, çünkü 5 yaşından önce başlayan diyabet yüksek aile riskinin göstergesidir (48).

2.1.5.2.Otoimmünite

Otoimmün mekanizmaların rol aldığı tip 1 DM gelişiminde immün süreç genetik ve çevresel faktörler aracılığı ile başlamaktadır. İmmün sürecin başlaması ile birlikte pankreas beta hücre yıkımı sonrasında insülin sekresyonunda azalma olmaktadır ve pankreas beta hücre hasarı oranı %80-90 olunca diyabetin klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (43).

Adacık hücre otoantikörleri ilk olarak poliendokrin yetmezliği olan bir hastanın serumunda saptanıyor ve sonrasında yapılan çalışmalarda yeni tanı almış tip 1 DM'li hastaların %85'inde saptanıyor (1). İnsüline karşı gelişen otoantikörler, kişide hastalık gelişene kadar geçen sürede erken pozitifleşen antikörlerdir, ancak yaklaşık 2 hafta insülin tedavisi sonrasında antikörler oluşmaya başladığı için tedavi başladıktan sonra bakmanın faydası yoktur (49). Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimlerine karşı antikörler tip 1 DM'li hastaların yaklaşık % 70'inde tanı anında saptanır. Diğer adı Tirozin Fosfataz IA2 antikoru olan insülinoma ilişkili protein, yapılan çalışmalarda tanı anında hasta serumunda %58 bulunmuştur (50). Çinko transporter protein ZnT8, yeni tanı tip 1 DM'li hastaların %60 ile %80'inde saptanmıştır ve antikör negatif olan tip 1 DM'li bireylerin %26'ında ZnT8 antikörlerine rastlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre ZnT8 antikörleri diğer antikörlere göre daha geç ortaya çıkmaktadır (51). Yapılan bir çalışmada GAD, IA-2 veya insülin otoantikörlerinin riskle bağlantısı incelenmiştir ve bu antikörlardan 2 tanesi pozitif olan akrabada 3 yıl içinde hastalık gelişme riski %39, her 3 antiköründe pozitif olduğu akrabada 5 yıl içinde hastalık oluşma riski %100 olarak tahmin edilmiştir (9).

2.1.5.3.Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde otoimmün mekanizmaları tetikleyerek hastalığın ortaya çıkmasına sebep olurlar. Yapılan bir çalışmada perinatal faktörlerin tip 1 DM gelişimindeki bağlantısı araştırılmıştır ve anlamlı olarak bulunan araştırma sonucuna göre maternal yaşın fazla olması, kan grubu uyumsuzluğu, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve neonatal solunum problemi olanlarda tip 1 DM insidansı yüksek saptanmıştır (52).

Virüsler, pankreas beta hücrelerini enfekte edip tahrip ederek ve bu hücrelerde immün reaksiyonu tetikleyerek tip 1 DM oluşturabilir (53). Coxsackie B virüs enfeksiyonunun tip 1 DM etyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir ve yapılan çalışmalarda tip 1 DM tanılı çocukların %39'unda, normal çocukların ise % 6'sında virüs Ig M yanıtı bulunmuştur. Ayrıca coxsackie virüs antikor titreleri çocuğu diyabetik olanlarda olmayanlara göre yüksek saptanmıştır ve enteroviral enfeksiyonlar tip 1 DM gelişen kardeşlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır (54).

Tip 1 DM etyolojisinde inek sütü proteininin otoimmün mekanizmayı tetikleyerek, vitamin D eksikliği, omega-3 yağ asidi eksikliği ve tahılların ilk diyeteye alınma zamanının da immün mekanizmaları etkileyerek hastalık oluşumunda rol alabileceği düşünülmektedir (2,55,56).

2.1.6.Klinik Bulgular

Tip 1 DM hastaları ile klinikte farklı tablolar ile karşılaşabiliriz. Tip 1 DM hastaları klinikte, asemptomatik olup rastlantısal tanı konulan sessiz form, klasik olarak poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, hiperglisemi gibi klasik bulgularla seyreden veya diyabetik ketoasidoz tablosuyla prezente olabilir (43). Ketoasidoz, klasik prezentasyondan sonra en sık görülen ikinci formdur ve hastaların yaklaşık %30'u bu tabloyla sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Bu hastalarda klinik semptomlar daha şiddetli seyretmekte olup ek olarak karın ağrısı, kusma, nefeste keton kokusu, dehidratasyona bağlı uyku hali, bilinç bulanıklığı ve koma görülebilir (57). En nadir tablo olan sessiz form da ise klinik asemptomatiktir ve genelde hastalık tanısı almış bir aile üyesi bulunan çocuğun riski değerlendirmek için otoantikorların serumda tespit edilmesiyle tanı konulur (58).

2.1.7.Tanı

Diyabetes Mellitus tanısı klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulur. ADA 2019 kılavuzuna göre Diyabetes Mellitus tanı kriterleri tablo 3' de gösterilmiştir (59).

Tablo 3: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA 2019)

1-En az 8 saat açlıktan sonra bakılan açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) olması
ya da
2-Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı ile birlikte) random kan glukozunun ≥ 200 mg/dl($\geq 11,1$ mmol/l)üzerinde olması,
ya da
3-HbA1c $\geq 6,5$ olması (standardizasyonu yapılmış olan laboratuvar da yapılmalıdır)
ya da
4-OGTT sırasında 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması,

Hastaların tanı takip ve taranmasında Glikozile Hemoglobin (HbA1c) kullanılabilir. Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyonu Programı (NGSP) ile standardizasyonu sağlanmış testlerin kullanımı önerilmektedir. HbA1c retrospektif olarak total plazma glukozu hakkında da bilgi verir. Yapılan bir çalışmada testlerin retinopatiyle ilişkisi incelenmiştir ve HbA1c düzeyinin açlık plazma glukozuna göre ilişkiyi göstermede daha korele olduğu belirlenmiştir. HbA1c açlık plazma glukozuna göre kıyasla standardizasyonu daha iyidir ve uzun dönem komplikasyonları göstermede daha üstündür. Ayrıca HbA1c testinin daha az biyolojik değişkenlik göstermesi, öncesinde açlık ve özel bir zaman gerektirmemesi, akut streten etkilenmemesi ve tedavi takibinde de kullanılması diğer avantajlarıdır (60).

2.1.8.Tedavi

Tip 1 DM tedavisi; yakın plazma glukoz seviyesi ile birlikte fizyolojik insülin replasmanı, diyet ve egzersizi içermektedir.

2.1.8.1.İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM’de insülin tedavisi ana unsuru oluşturmaktadır. Tip 1 dm tedavisinde amaç; hastanın günlük yaşantısını çevresine bağımlı olmadan sürdürebilmesi, metabolik dengenin düzenli olması ve gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesidir (61). Yapılan çalışmalara göre Tip 1 DM hastasında başlanılan yoğun insülin tedavisiyle kontrol altına alınan glisemi sayesinde hastalığa bağlı retinopati, nefropati ve nöropati gelişme riski azaltılmıştır (62).

İnsülin tedavisinin planlamasında hastanın bazal gereksiniminin karşılaması için bazal insülin ve öğünlerden sonra hiperglisemiye engelleyip postprandiyal kan şekerini düzenleyen bolus insülin kullanılmaktadır. Tip 1 DM’de insülin başlangıç dozu 0.4-1.0 IU/kg/gün olarak önerilmektedir ve belirlenen insülin miktarının yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı da (%40-60) bolus insülin olarak planlanabilir. Hasta için en uygun doz kan şekeri dalgalanmalarının en az olduğu, hipoglisemi görülmediği ve serum plazma glukoz düzeyinin normal düzeylerde seyrettiği dozdur. Bu yüzden tedavinin hastaya göre planlanması önemlidir.

Tablo 4’de insülin tipleri ve etki profilleri açıklanmıştır (61-64).

Tablo 4: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
KISA/HIZLI ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
Lispro U100 & U200	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Lispro U200(**)	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100(**)	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Regüler İnhaler(**)	<5 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
Çok Hızlı Etkili Aspart(**)	4 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500(**)	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (□Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 st	Berrak
Degludec U100 & U200	30 - 60 dk	Piksiz	>30 st	Berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
Deg/Asp 70/30	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

2.1.8.2.Beslenme Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinin diğerk önemli bir bileşeni de beslenmedir. Tip 1 DM'li hastada beslenme protokolü hazırlanırken her hastanın sosyo-ekonomik ve kültürel durumu değerlendirilerek hareket edilmelidir. Tip 1 DM hastalarının alması gereken günlük toplam kalorinin %50-55 'i karbonhidrat, %20'si protein ve %30'u yağlardan oluşmalıdır ve ani kan şekeri yüksekliği yapabileceği için basit karbonhidratlardan kaçınılarak kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir (61).

Tip 1 DM'li hastanın beslenme protokolü belirli aralıklarla uzman diyetisyen tarafından revize ve kontrol edilmelidir. Hastanın beslenmesinde ara öğünleri de alması önerilmelidir. Hastanın diyet planı hazırlanırken bazı günlerde esneklik olabileceği düşünölmelidir ve her gün aynı doz insülin önerilmemelidir. Hasta özel bir durum nedeni ile öğünde fazla karbonhidrat aldığında karbonhidrat sayımı yaparak insülin dozunu ayarlamalıdır. Sonuç olarak hastalar o günkü beslenme ve fiziksel aktivite durumlarına göre insülin tedavilerini modifiye edebilirler (61,65).

2.1.8.3.Egzersiz

Tip DM'li hastalarda fiziksel aktivite hem metabolik kontrolün sağlanması hem de psikososyal açıdan önerilmektedir. Diyabetik hastanın tedavi planına uygun egzersiz eklenmesi hastanın yoğun insülin tedavisine bağılı olarak kilo almasını önlemek için yardımcıdır. Diyabetes Mellituslu hastada egzersiz, kardiyovasküler komplikasyonlar başta olmak üzere komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

Tip 1 DM'li çocuklar başta olmak üzere tüm çocuklara aktif bir yaşam tarzı önerilmeli ve 60 dakikadan az olmamak kaydıyla haftada en az 3 gün egzersiz yapmaları teşvik edilmelidir. Erişkin hastalarda günde 30 dakika veya mümkünse daha fazla, artarda egzersiz yapılmayan gün sayısı 2'yi geçmeyecek şekilde egzersiz yapmaları önerilmektedir. Uygun erişkin hastaların mümkünse 6 mil/saat(9.7 km/saat) hızında 25 dakika koşmaları önerilmektedir(75 dakika/hafta). Hastaların kan glukoz düzeyleri yapılan egzersizden etkilenmektedir ve insülin tedavisi dozları aynı kalıp revize edilmeyen hastalarda egzersiz sonrasında hipoglisemi gelişebilmektedir. Bu yüzden hastanın beslenme ve egzersiz durumuna göre insülin dozlarında modifikasyon yapılmalıdır. Hastanın metabolik durumun stabil olmadığı tablolarda (hiperglisemi

sırasında özellikle ketoasidoz eşlik ediyorsa) metabolik kontrolü kötüleştirebileceği için egzersizi ertelemek gerekebilir (61,66,67).

2.1.9.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetes Mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere 2 ana başlık altında sınıflandırılır. Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Akut komplikasyonlar:	Kronik komplikasyonlar
Ketoasidoz koması	1- Makrovasküler komplikasyonlar
Nonketotik hiperosmolar koma	Serebrovasküler hastalıklar
Laktik asidoz koması	Kardiyovasküler hastalıklar
Hipoglisemi koması	Periferik damar hastalıkları
	Diyabetik ayak
	2- Mikrovasküler komplikasyonlar
	Diyabetik nefropati
	Diyabetik retinopati
	Diyabetik nöropati

2.1.9.1.Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi

Hipoglisemi tip 1 DM’li hastalarda önemli ve çok yaygın bir komplikasyondur. Tip 1 DM’li çocuklarda yayınlanan bir konsensus raporuna göre hipoglisemi için önemli eşikler belirtilmiştir. Kan şekeri düzeyi < 70 mg/dl (3.9 mmol/L) olduğunda klinik hipoglisemi uyarı eşiğidir ve hipoglisemi tedavisi başlamak için eşik değerdir. Kan şekeri < 54 mg/dl (3 mmol/L) ise ciddi hipoglisemidir ve hastalarda bilişsel bozukluklara sebep olabilir. Şiddetli hipoglisemi de ise kan şekeri düzeltilmesi acil müdahale gerektiren glukagon, intravenöz glukoz tedavilerini de içeren ve bilinç kaybı, nöbet, komayı da içerebilen bir klinik tablodur (68).

Hipoglisemi anında kişide anti-insülin hormonları aktive olur ve hipoglisemiyi düzeltmeye çalışırlar. Tip 1 DM’li hastalarda bu karşıt düzenleyici hormonların

salınımı bozularak hipoglisemiye olan ani tepki azalmıştır ve bu durum hipoglisemi riskini arttırmaktadır (69). Hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglükopenik yanıtların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır ve tremor, solukluk, çarpıntı, terleme adrenerjik sistem aktivasyonu ile meydana gelirken; yorgunluk, uyuşukluk, bilinç kaybı, nöbet veya koma da nöroglükopenik sistem ile meydana gelmektedir.

Tedavi; hastanın kan şekeri düzeyine ve hastanın klinik tablosuna göre belirlenir. Hastanın klinik durumu uygun ise oral beslenme önerilir, daha ciddi hipoglisemilerde intravenöz glukoz, glukagon tedavisi uygulanabilir (70).

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 DM'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Yapılan çalışmalara göre hastaların yaklaşık üçte birinin diyabet tanısı sırasında ortaya çıktığı saptanmıştır (57).

Hastalığın patofizyolojisinde belirgin insülin eksikliği ve insülin karşıtı aktivasyonu vardır ve hastalarda glukojenoliz ile glukoneogenezin artmasına bağlı olarak belirgin hiperglisemi oluşur. Hastalarda dehidratasyon (glümerüler filtrasyon hızı da azalır), su ve elektrolit kaybı, hiperosmolarite görülürken aynı zamanda lipoliz de artarak serbest yağ asidi miktarı artmaktadır. Hastada metabolizmanın tamponlama kapasitesini aşan keton cisimcikleri (asetoasetik asit ve hidroksibütirik asit) oluşur ve azalan perfüzyona bağlı olarak da dokularda da laktik asidoz oluşmaktadır (57,71,72).

Diyabetik ketoasidozda tanı klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte konulmaktadır. Hastanın kliniğinde bulantı, kusma, karın ağrısı, poliüri, polidipsi, ağızda aseton kokusu, kussmaul solunumu, bilinç bozukluğu, beyin ödemi ve koma görülebilmektedir. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde kan glukoz 300 mg/dl üzerinde, kan pH'sı 7.30'un altında, bikarbonat 15 mEq/L altında ve ketonemi-ketonüri görülmesi tanıyı destekler (57,72). Hastalığın tedavisinde; bozulmuş olan metabolizmayı ve kliniği düzeltmek amacıyla insülin, hidrasyon, elektrolit tedavisi önerilmektedir.

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Hiperozmolar hiperglisemik durum; diyabetik ketoasidoz gibi tip 1 diabetes mellitusta hiperglisemi acillerindedir. Diyabetik ketoasidozdan ayırt edici özellikleri kan şekeri > 600 mg/dl, pH > 7.3, serum bikarbonat > 15 mmol/L dir. HHD'li hastada serum ozmolaritesi >320 mOsm/L dir ve bu hastalara sıklıkla dehidratasyon eşlik eder. HHD daha yaygın olarak kontrolsüz tip 2 diyabetes mellitusta görülür.

Yapılan araştırmalara göre karın ağrısı, bulantı ve kusma DKA kadar sık rastlanmamaktadır ama HHD'li hastalarda da uyuşukluk, baş dönmesi, halsizlik, bilinç değişiklikleri sık karşılaşılan semptomlar arasındaydı. Hastalarda dehidratasyonun derecesine göre renal yetmezlikler de tabloya eklenebilmektedir. HHD'de tedavi dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ve hiperglisemiye yönelik planlanmaktadır (73,74).

2.1.9.2.Kronik Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrole bağlı olarak uzun dönemde komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, erken belirtisi olarak mikroalbüminüri (30-300 mg/gün) olarak tanımlanan, uygun tedavi verilmezse ve glisemik kontrol sağlanamazsa makroalbüminüri (>300 mg/gün) ile seyredip böbrek fonksiyonlarının bozukluğuna sebep olabilen bir komplikasyondur (75). Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir (76).

Hipertansiyonun diyabetik nefropatiye eşlik etmesi kötü prognostik faktördür ve bu yüzden diyabetik hastalarda hipertansiyon kontrolü önemlidir. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörlerinin uzun dönemde fayda gösterdiği ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatan faktörlerden olduğu anlaşılmıştır (77). Mikroalbüminüri süresinin kısa olması, HbA1c düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyon olmaması, lipid profilinin düşük olması mikroalbüminürinin gerilemesinde önemli olan faktörlerdir (76,77). Diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol ve hipertansiyonun kontrol altına

alınması nefropati gelişmesini önlemede veya başlamış patolojinin progresyonun yavaşlatılmasında önemlidir (77).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati diyabetik hastalarda sık rastlanan bir komplikasyondur ve yaşlılarda körlüğün önde gelen sebeplerindendir. Diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde tamamlanır ve diyabetik retinopati varlığı inme, koroner kalp hastalığı gibi diğer komplikasyonların oluşum riskiyle de bağlantılıdır. Hastanın glisemik durumu, kan basıncı, lipit profili kontrolü diyabetik retinopati gelişmesini ve hastalığın ilerlemesini engelleyebilir (78).

Diyabetik retinopati proliferatif ve non-proliferatif olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Non-proliferatif retinopati; mikroanevrizmalar, hemoraji, eksuda, retinal vasküler anormallikler ve mikroinfarktlar içerebilmektedir. Proliferatif retinopati ise neovaskülarizasyon ile damarlarda çatlama, hemorajiler, yapışıklar görülerek retino dekolmanına kadar ilerleyebilmektedir ve hastalığın şiddetine göre görme kaybı riski vardır (77,79). Retinopatinin ilk tedavisi hastalığın gelişmesini önlemektir ve sıkı glisemik kontrol, düzenli aralıklarla tarama yapılarak erken tanı önemli tedbirlerdir.

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, çocukluk çağında daha nadir görülmek kaydıyla jeneralize nöropatidir. Diyabetik nöropati sinsidir ve progresyon gösterebilmektedir. Uzun dönemde meydana gelen bu komplikasyonda başlangıçta duyuşal sinir hasarı olurken, geç dönemde motor fonksiyon hasarı olmaktadır. Hastalarda otonomik nöropatiye bağlı postural hipotansiyon, kusma, mesane parezisi, iktidarsızlık, anormal kalp hızı ve Ekg'de QT uzaması görülebilmektedir. Kötü metabolik kontrol ve hastalık süresi nöropati gelişmesi için risk faktörüdür. Bu hastalara klinik semptomlar, fizik muayene ve sinir fonksiyon testleriyle birlikte değerlendirilerek tanı konulmaktadır (77,79).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar tip 1 DM'li çocuklarda daha nadir olmasına rağmen hipertansiyon, sigara içiciliği, dislipidemi gibi riski arttıran durumlar sıklıkla bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara göre belirgin artmıştır. Yapılan araştırmalara göre diyabetik hastalarda hipertansiyonu kontrol altında tutmanın kardiyovasküler hastalıkları önlemede diyabetik olmayanlara göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Dislipideminin kardiyovasküler hastalık açısından riski arttırdığı bilinmektedir ve diyabetik hastalarda dislipidemi kontrol altında tutulmalıdır. Subklinik makrovasküler komplikasyonlar özel tanı yöntemleriyle belirlenebilir. Yapılan bir çalışmada sessiz ateroskleroz belirlemek için hastalara anjiyografi yapılıyor ve sonuçlarda hastaların koroner arterde plaklar tespit edilerek damar intima kalınlığının artmış olduğu görülüyor. Her ne kadar tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda makrovasküler komplikasyon görülme oranı az gibi gözükse de subklinik makrovasküler hastalık olabilmektedir ve bu yüzden iyi glisemik kontrol önemlidir (77,79,80).

2.2.Osteoporoz

2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı sistemik bir hastalıktır. Tüm dünyada yaşam süresinin uzaması ile birlikte artan yaşlı nüfusa bağlı olarak osteoporoz prevalansı artmıştır. Osteoporotik kırıklar özellikle de kalça ve vertebra kırıkları morbidite ve mortaliteye sebep olması açısından önem arz etmektedir. Bu yüzden riskli popülasyonda gerekli önlemler alınarak ve erken tanı konularak osteoporotik kırıklar oluşmadan önce hastaların farkedilmesi önemlidir (81).

Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Osteoporoz Tanı Kriterleri (82)

Normal	Genç erişikine göre KMY'nin en fazla 1 SS altında olması
Osteopeni	KMY'nin genç erişikine göre -1.0 SS ile -2.5 SS arasında olması
Osteoporoz	KMY'nin genç erişikine göre -2.5 SS'dan fazla olması.
Yerleşmiş Osteoporoz	KMY'nin genç erişikine göre -2.5 SS'nın üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması

SS: Standart Sapma; KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Avrupa Birliği raporuna göre, Avrupa Birliği'nde 2010 yılında osteoporotik 22 milyon kadın ve 5.5 milyon erkek tahmin edildi. Yapılan araştırmaya göre 3.5 milyon yeni kırık tespit edildi ve bu kırıklardan 620 bin kalça kırığı, 520 bin vertebra kırığı, 560 bin ön kol kırığı ve 1 milyon 800 bin diğer kırık olmak üzere kayıtlara geçti. Bu hastalardan 1 milyon 180 bin kişinin yaşam kalitesi azalmış oldu. Ekonomik olarak önemli bir bütçeyi kapsayan osteoporozla ilgili sağlık harcamalarının 2025 yılında %25 artması tahmin edilmektedir (83).

Türkiye'de 2010 yılında yapılan FRAKTÜRK çalışması incelendiğinde; hastane ve toplum verilerine göre 2009 yılında ülkemizde 766 kalça kırığı vakası görülmüştür. Hasta popülasyonu incelendiğinde 50-64 yaşları arasında her iki cinste de benzer oranda kalça kırığı görülüp, daha ileri yaşlarda ise her iki cinste de sıklık artarken kadın popülasyonda kalça kırığı sıklığı daha fazla olarak tespit edildi. Yapılan çalışmaya göre 2010 yılında Türkiye'nin tahmini nüfusu 75.7 milyondur ve 2035 yılında % 23 artış ile 92.9 milyon olacağı tahmin edilmekte olup bu artışın en çok yaşlı nüfusta olması beklenmektedir. Osteoporozun yaşla birlikte insidansının arttığı bilinmektedir ve yapılan çalışmaya göre 2010 yılında 50 yaş üstü erkeklerde görülen kalça kırığı sayısı 6.554'den, 2035'te 14.860'a, 50 yaş üstü kadınlarda ise 17,807'den 49.029'a yükselmesi beklenmektedir (84).

2.2.2 Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz etiyolojik sınıflamaya göre primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılır (82). Primer osteoporoz; menopoz sonrası hormonal değişikliklere bağlı

olarak trabeküler kemik kaybının olduğu tip 1 osteoporoz (postmenopozal osteoporoz) ve kortikal kemikle birlikte trabeküler kemik kaybının da olduğu tip 2 osteoporoz (yaşa bağlı-senil osteoporoz) olmak üzere 2 kola ayrılır. Sekonder osteoporoz ise çeşitli hastalık ve ilaçlara bağlı oluşmaktadır.

Tablo 7: Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler (82)

<p>Yaşam stili ile ilgili durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigara kullanımı (aktif veya pasif) • İmmobilizasyon • Düşük Ca alımı • Fazla tuz kullanımı • Yetersiz fizik aktivite • Fazla Vitamin A • Vitamin D eksikliği • Sık düşmeler-Aşırı zayıflık • Alkolizm <p>Genetik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kistik fibrozis • Ehler Danlos hastalığı • Hemakromatozis • Glikojen depo hastalığı • Marfan sendromu • Homosisteinüria • Hipofosfatazya • Porfiria • Osteogenezis imperfekta • Menkes Steely Hastalığı • Gaucher hastalığı • Riley–Day sendromu <p>Hipogonadal durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Androjen insensitivitesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Orak hücreli anemi • Sistemik mastositoz • Talasemi <p>Romatolojik ve otoimmün Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ankilozan spondilit • Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar • Romatoid artrit ve SLE <p>Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsi • Multipl skleroz • Muskuler distrofi • Parkinson hastalığı • Spinal kord yaralanmaları • İnme <p>Çeşitli Durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIDS / HIV • Amiloidozis • Kronik metabolik asidoz • Kronik obstruktif akciğer hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Depresyon • Böbrek yetmezliği • Hiperkalsiüri
---	---

<ul style="list-style-type: none"> • Anoreksiya nervosa • Atletik Amenore • Hiperprolaktinemi • Panhipopituitarizm • Erken menopoz • Turner & Klinefelter sendromları <p>Endokrin hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cushing sendromu • Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2) • Hiperparatiroidi • Tirotoksikoz <p>Gastrointestinal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı ve malabsorbsiyon • Gastrik bypass • Gastrointestinal cerrahi • İnflamatuvar barsak hastalığı • Pankreatik hastalık • Primer biliyer siroz <p>Hematolojik Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofili • Lösemi ve lenfoma • Monoklonal gamopatiler • Multipl myeloma 	<ul style="list-style-type: none"> • İdyopatik skolyoz • Post transplant kemik hastalığı • Sarkoidoz <p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromataz inhibitörleri • Antikonvülzan • Kemoterapötikler • GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri) • Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay) • Depo medroksiprogesteron • Alüminyum • Barbütiratlar • Antikoagulanlar • Lityum • Siklosporin A ve tacrolimus • Metotreksat • Parenteral beslenme • Proton pompa inhibitörleri • Selektif serotonin reuptake inhibitörleri • Tamoksifen (Premenopozal) • Tiazolidindion
--	--

2.2.3 Osteoporozda Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Yaşam boyu hasarlanan kemik için yıkım ve sonrasında yapım aşamalarını kapsayan bir döngü vardır. Bu yapım ve yıkım aşamalarında kanda bazı maddelerin miktarında değişiklikler meydana gelmektedir (82).

Kemik yıkım belirteçleri: Serum Tip 1 kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptit

Kemik yapım belirteçleri: Serum alkalin fosfataz, osteokalsin, serum prokollajen tip 1 N propeptid

Kemik döngüsü belirteçlerinin kemik kaybının gösterilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Kemik ölçüm ve kemik döngüsü belirteçleri ile kemik kırılma riski önceden öngörülebilir. Kemik yoğunluğu kaybının daha hızlı olduğu hastalarda kırık riskinin daha fazla olacağı tespit edilmiştir. Yapılan prospektif bir çalışmada hastalar ortalama 5 yıl boyunca izlenmiştir ve hastalardan kemik döngüsü belirteçleri daha yüksek seyredenlerde kemik kaybının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (85).

2.2.4 Osteoporozda Risk Faktörleri ve Riskin Belirlenmesi

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin belirlenmesi ile risk altındaki popülasyon önceden belirlenerek osteoporotik kırıkların önüne geçilebilir. Bu yüzden riskli grubun taranması ve takibi önemlidir.

Tablo 8: Osteoporoz Risk Faktörleri (86,87)

Yaş >65	Romatoidartrit
Vertebral kırıklar	Hipertiroidi
40 yaş sonrası fragilite kırıkları	Uzun dönem antikonvülsan tedavi
3 aydan uzun süren glukokortikoid tedavisi	Düşük diyet kalsiyum alımı
Malabsorpsiyon	Sigara
Primerhiperparatiroidizm	Aşırı alkol
Düşme riski	Aşırı sigara
Osteopeni	Kilo (≥ 57 kg)
Hipogonadizm	Belirgin kilo kaybı
Erken menopoz (45 yaş öncesi)	Uzun dönem heparin tedavisi

Fraktür oluşmadan önce riskli grubun taranması önemlidir ve bu yüzden Dünya Sağlık Örgütü bu noktadaki eksikliği gidermek amacıyla FRAX (Fracture Risk Assessment Tool-Kırık Riski Değerlendirme Aracı) skorlamasını geliştirmiştir. Frax skorlaması web tabanlı kullanılabilen ve <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/> web adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilen bir skorlama sistemidir. FRAX skorlamasına göre kırık riski; yaş, beden kütle indeksi, kırık öyküsü, sigara kullanımı, ailede kalça kırığı öyküsü varlığı, glukokortikoid kullanımı, alkol kullanımı, kemik mineral yoğunluğu (KMY), romatoid artrit varlığı ve sekonder osteoporoz değerlendirilerek hesaplanmaktadır. Romatoid artrit skorlamada diğer sekonder osteoporoz yapan nedenlerden ayrılmıştır ama yapılan çalışmalarda diğer sekonder osteoporoz nedenlerinin de fraktür riskini arttırdığı belirlenmiştir. Bu yüzden skorlama sisteminde sekonder osteoporoz kısmı 'evet' olarak işaretlendiğinde kırık riskini hesaplanırken katsayı olarak katkıda bulunur. Elde edilen FRAX hesaplama sonucu, bireyin 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik fraktür geçirme olasılığını göstermektedir (82,88).

FRAX skorlaması oluşturulurken Avrupa, Amerika, Asya ve Avusturya'dan olmak üzere dünyanın birçok merkezinden gelen kohort çalışma sonuçlarına göre oluşturulmuştur. Kırık riskinin etnik yapı ve bölgesel farklılıklardan etkilenip ülkeler arası farklılık gösterdiği için ülkelerden elde edilen epidemiyolojik veriler kullanılmıştır. 2011 yılında Türkiye'de 12 ilde FRACTURK çalışması yapılmıştır ve elde edilen epidemiyolojik verilerine göre FRAX skorlaması ülkemiz için yeniden düzenlemiştir (84).

2.2.5 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri osteoporoz tanı ve takibinde, kırık riskinin değerlendirilmesinde son derece önemlidir. Osteoporozda KMY belirlenmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (89). Bunlar;

- 1- Radyografik Yöntemler (Standart Röntgen Grafileri)
- 2- Dual X-Işını Absorbsiyometri (DEXA)
- 3- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

- 4- Kantitatif Ultrason (QUS)
- 5- Periferik Dual X-Işını Absorbsiyometri (pDXA)
- 6- Dijital X-Işını Radyogrametri (DXR)
- 7- Radyografik Absorbsiyometri (RA)

Fraktür oluşana kadar sessiz bir klinik ile ilerleyebilen osteoporozun erken tanısında görüntüleme yöntemleri önemli bir basamağı oluşturmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteoporoz tanımını Dual X-Işını absorbsiyometri (DEXA) ile yapılan ölçümleri temel alarak yapmıştır. KMY belirlemede hangi yöntem kullanılmış olursa olsun, elde edilen düşük KMY sonucu artmış fraktür riski ile ilişkilidir (82,89).

Dual X-Işını Absorbsiyometri (DEXA)

1991 yılında yapılan bir uzlaşma panelinde Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı yaptı ama kemik kütlesi kaybının ve bozulmuş mikromimari yapının doğrudan ölçülememesi nedeniyle DEXA ile tanı konulmasını önerdi. Panel sonucuna göre DEXA ile yapılan ölçüm neticesinde T skorun -2.5 ve altındaki değerler osteoporoz olarak tanımlandı. DSÖ yapılan çalışmalar neticesinde Tskor -1 ile -2.5 arasındaki ölçüm değerlerine sahip bireylerin osteoporotik fraktürlerin yaklaşık yarısını oluşturduğunu tespit etmiştir ve T skor -1 ile -2.5 arasındaki ölçüm değerlerini osteopeni veya düşük kemik kütlesi olarak tanımlamıştır.

DEXA ile ölçümde lomber vertebra ve femur boynu Wards üçgeni bölgesi değerlendirilebilmektedir. Vertebral ölçümler genç postmenopozal kadınlarda kalça ölçümlerine göre osteoporotik değişiklikleri göstermede daha yardımcıdır. Yaşlı postmenopozal kadınlarda ise spinal ölçümlerde yaşla birlikte osteosklerotik değişiklikler olacağı için gerçek sonuçlardan daha yüksek gelebileceği için dikkatli olunmalıdır. Ön kol kemiği ölçümleri rutin kullanılmamaktadır ancak, primer hiperparatiroidili hastalarda ön kol kemiği ölçümünde en iyi kemik kaybı gösterilebildiği için kullanılabilir. Genç bireylerde ise Zskoru T skoruna göre daha fazla bilgi vermektedir çünkü Z skorunda benzer yaş, kilo ve boy oranına sahip bireyler ile kıyaslanmaktadır. Z skorunda -2 sınırı belirlenmiştir ve -2 altındaki ölçüm sonuçlarında kemik kaybına neden olan sekonder nedenler araştırılmalıdır. FRAX

skorlamasında da kırık riskini belirlerken DEXA ile elde edilmiş verilerden yararlanılmaktadır (82,89,90).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Osteoporoz

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM); pankreas beta hücre hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Hastanın yaşının ilerlemesiyle görülme sıklığı artan osteoporoz ise yaşam süresinin artmasıyla ve eklenebilen komorbiditeler ile birlikte daha erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir ve yaşamı tehdit edebilen ciddi bir hastalıktır. Tip 1 DM her iki cinstede kemik mikromimarisinin bozulmasına sebep olup kemik mineral yoğunluğunu azaltarak osteoporozu neden olmaktadır ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (91).

Tip 1 DM' nin kemiğe olumsuz etkileri ve mekanizmaları aşağıda verilmiştir (92).

- İnsülin eksikliği
- Hiperglisemi (Hiperglisemiye bağlı olarak kolajen doku glikozilasyonu artmaktadır ve bağ doku ile kemik kalitesi azalmaktadır.)
- Daha genç hastalarda görülmektedir ve pik kemik kütleline ulaşılmasını engellemektedir.
- Tip 1 DM' li hastalarda genellikle VKİ (vücut kitle indeksi) düşüktür.
- İnsülinin mutlak eksikliğinden dolayı insülinin anabolik etkisinden yoksundurlar.
- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişen hastalarda kemik kaybı hızlanmaktadır ve kırık riski artmaktadır.
- IGF-1 (insülin-like growth factor-1) eksikliği (IGF-1 eksikliğinde kemik yapım-yıkım döngüsü bozulmaktadır. Osteoblast sayısı, farklılaşma ve aktivitesi azalmaktadır.)
- Otoimmün enflamasyon (Otoimmüniteye ve sitokin dengesine bağlı olarak kemik yapım-yıkım döngüsü bozulmaktadır.)

- Vitamin D eksikliği (Özellikle nefropati gelişen hastalarda vitamin D metabolizması bozulmaktadır ve kemik mineralizasyonu olumsuz etkilenmektedir.)

Tip 1 DM' li hastalarda kemik yapım-yıkım dengesinin bozulmasına sekonder osteoporoz hem daha sık hem de daha erken yaşta oluşabilmektedir. Hastalarda osteoporozla sekonder kırık riski artmaktadır ve yaşşam kalitesi etkilenmektedir. Bu yüzden risk altındaki hastaları kırıktan korumak önemlidir. Literatürde tip 1 DM' ye bağlı oluşan kemik hastalıklarının tedavisi ve yaklaşımıyla ilgili netlik bulunmamaktadır. Hastaları kırıktan korumak için sık hipoglisemi ve hipergliseminin önlenerek glisemik dalgalanmanın minimize edilmesi, tip 1 DM' ye bağlı oluşabilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların yakın takip edilerek önlenmesi, hastalara yeterli miktarda günlük kalsiyum alımının sağlanması ve D vitamini takviyesi genel öneriler arasındadır (91,92).

3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma; Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı olan hastalarda osteoporoz sıklığını ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılan tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma; Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran Tip 1 DM tanısı olan hastalarda yapılmıştır.

3.3. Araştırma Grubu Özellikleri

Çalışmamıza hastanemize başvuran ve uygun kriterleri sağlayan 30 Tip 1 DM'li hasta ile daha önceden farklı endikasyonlar ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmış 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

18 ve 50 yaş arası hastalar (18 yaş dahil)

D vitamini 30 mg/dl ve üstünde olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

Gebe Hastalar

Aktif malignitesi bulunan hastalar

18 yaşından küçük hastalar ve 50 yaşından büyük hastalar

Cushing hastalığı olanlar

Sistemik steroid kullanım öyküsü olanlar

Kronik Böbrek Yetmezliği (GFR< 60 ml/dk-Evre 3 ve daha ileri KBY hastaları)

Hipertiroidi ve çölyak tanısı olan hastalar

3.4. Etik Kurul ve İzinler

Çalışmamız öncesinde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı. (Tarih: 30.01.2019 Karar No:2019/02)

3.5. Verilerin Toplanması

Araştırmada veri toplama aracı olarak; Sosyodemografik veri anketi, Frax skorlaması, İofbonehealth-calcium-calculator ve hastane dosya verileri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların verilerinin kullanımı için onay alınarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Sağlıklı kontrol grubu daha önceden farklı endikasyonlar ile DEXA çekilen hastaların sonuçları toplanarak ve hastane dosya verileri incelenerek elde edilmiştir.

Hastaların sosyodemografik verileri kayıt edildi ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak not edildi.

Hastaların egzersiz durumları sorgulanarak haftada en az 3 defa günde 45 dakika egzersiz yaptığını söyleyen hastaların sonucu 'evet' olarak kabul edildi ve daha az egzersiz yapan ile hiç egzersiz yapmayan hasta grubunun sonucu 'hayır' olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilmesi için onamı alınan hastaların görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerine hastane dosyalarından bakıldı ve çalışmada kullanılması planlanan parametreler not edildi. Hastaların laboratuvar tetkik ölçümleri 'Beckman Coulter AU5800' cihazı ile yapılmıştır. D vitamini ölçümleri 'Beckman Coulter DXI 800' cihazı ile yapılmıştır.

Hastaların antropometrik ölçümlerde hata oranını azaltmak için ölçümler tek kişi tarafından yapıldı ve ölçüm işleminde aynı baskül ve boy ölçer kullanıldı. Beden kütle indeksi (BKİ)= Ağırlık (kg) / Boy x Boy (m²) formülü kullanılarak hesaplandı.

Olguların Tip 1 DM'ye bağlı komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi hem sözel bilgi alındı hem de hastaların ilgili hekimlerce yapılan muayene notları kayıt edildi. Komplikasyonlar açısından kontrol yapılmamış olan hastaların ilgili bölümlerce değerlendirilmesi sağlandı ve komplikasyonu olan hastaların erken

aşamada tespit edilmesi sağlandı. Nefropatisi olan hastalarımızdan GFR > 60 ml/dk olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir (Evre 3 ve daha ileri KBY olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir).

Hastaların Tip 1 DM tedavisi için kullanmakta oldukları insülin tedavi şemaları ile kullandıkları insülinler belirlenerek not edildi. Hastaların komorbiditeleri sorgulanarak not alındı ve kullandıkları ek ilaçlar kayıt edildi.

Olgulara laktoz intoleransı sorgulanarak süt ve süt ürünleri kullanımı sonrasında gastrointestinal sistem semptomları (şişkinlik, gaz, diyare, konstipasyon vb) olanlar ile daha önceden benzer semptomların varlığı nedeniyle diyetinden laktoz içeren besinleri çıkaran hastalar laktoz intoleransı 'var' olarak kabul edildi. Semptom tariflemeyen hastalar da ise laktoz intoleransı 'yok' olarak kayıt edildi.

3.5.1. Günlük Kalsiyum Alımı Hesaplanması

Çalışmaya dahil edilen her hastanın günlük kalsiyum alımı hesaplandı. Günlük kalsiyum alımının hesaplanması için International Osteoporosis Foundation iofbonehealth calcium calculator sistemi kullanıldı. Günlük kalsiyum alımı hesaplama sistemine <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator> internet adresinden ulaşılabilmektedir.

IOF International Osteoporosis Foundation

IOF International - Sign In | Sign Up | Members Area

ABOUT US | WHAT WE DO | OSTEOPOROSIS & MUSCULOSKELETAL DISORDERS | DATA & PUBLICATIONS | GET INVOLVED | MEETINGS & EVENTS | NEWS & MULTIMEDIA

ouch!
WOMEN OVER 50 WILL EXPERIENCE OSTEOPOROTIC FRACTURES. AS WILL MEN.

Home -
CALCIUM CALCULATOR

DİL TÜRK ÜLKE TÜRKİYE Adımdan 1 si 2

Ülkeniz için, IOM önerileri kullanılmaktadır.

Aldığınız KALSİYUM YETERLİ Mİ?

Kalsiyum her yaşta, sağlıklı kemiğin yapılması ve kemik sağlığının sürdürülmesi için temeldir. Siz de günlük diyetinizde, bu önemli minerali yeterli miktarda alıp almadığınızı bu basit hesaplama aracını kullanarak ölçünüz.

CİNSİYET erkek kadın **YAŞ**

DAHA ÖNCE OSTEOPOROZ (kemik erimesi) VEYA OSTEOPENİ (düşük kemik yoğunluğu) TANISI ALDINIZ MI?

EVET HAYIR

Ortalama bir haftada ne kadar kalsiyum alıyorsunuz? **KALSİYUMDAN ZENGİN**

Lütfen alttaki listeden genelde bir haftada tükettiğiniz besinlerin çeşidini ve miktarını seçiniz. Böylece yaklaşık olarak günlük aldığınız kalsiyum hesaplanabilir.

Şekil 1. International Osteoporosis Foundation (iofbonehealth calcium calculator)

Hastaların günlük kalsiyum alımının hesaplanmasında sistemden ülke olarak Türkiye seçildi ve cinsiyet ile yaş bilgileri girilerek günlük kalsiyum alım miktarları sistem aracılığı ile hesaplandı. Hesaplama sonucunda her hastanın günlük alması önerilen kalsiyum miktarı (mg/gün) ve günlük almış olduğu kalsiyum miktarı (mg/gün) karşımıza gelmektedir. Günlük alınması önerilen kalsiyum miktarından fazla almış olanların günlük kalsiyum alımı yeterli olarak değerlendirildi ve önerilen miktardan daha az kalsiyum alanların sonuçları ise yetersiz olarak değerlendirildi.



Şekil 2.İofbonehealth calcium calculator hesaplama sonucu örneği

3.5.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Çalışmada KMY değerleri kullanılacak olan hastaların KMY ölçümleri DEXA yöntemi kullanılarak merkezimizde yapılmıştır. KMY ölçüm sonuçlarından hata oranını en aza indirmek için aynı merkez ve aynı cihazda yapılan hastaların sonuçları dahil edildi. KMY ölçümünde Hologic cihazı QDVR Discovery serisi kullanılmıştır.

3.5.3. FRAX skorunun Hesaplanması

DSÖ, majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskinin hesaplanmasında birçok ülke için modifiye edilmiş FRAX adında bir hesaplama sistemi geliştirdi. Hesaplama sisteminde KMY ölçüm sonucunun yanında başka kırık riskini arttıran faktörlere de yer verildi. Hesaplama WHO Fracture Risk Assessment Tool adlı hesaplama aracının 2011 yılında revize edilmiş ve Türkiye için uyarlanmış modeli kullanıldı. DEXA yöntemi ile ölçülen KMY sonuçlarından femur boynu sonucu g/cm² cinsinden yazılarak hesaplama yapıldı. Hastaların FRAX hesaplaması yapılırken tip 1 DM'li hastalarda hastalığa sekonder olduğu için sekonder osteoporoz maddesi evet olarak işaretlendi.

FRAX Kırık Riski Değerlendirme Aracı

Ana Sayfa Hesap Aracı Çizelgeler Sık Sorulan Sorular Kaynaklar Türkçe

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: Türkiye Adı / ID: Risk faktörleri hakkında

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi
Yaş: Y: A: G: Doğum tarihi: Y: A: G:

2. Cinsiyet Erkek Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık hayır evet

6. Ebeveynde kalça kırığı hayır evet

7. Mevcut sigara kullanımı hayır evet

8. Glukokortikoidler hayır evet

9. Romatoid artrit hayır evet

10. Sekonder osteoporoz hayır evet

11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü hayır evet

12. Femur boynu KMY (g/cm²)
Seçiniz BMD

Temizle Hesapla

Vücut ağırlığı biriminin çevrilmesi
Pound → kg
Çevir

Boy ölçüm biriminin çevrilmesi
inç → cm
Çevir

00227400

Şekil 3. FRAX risk hesaplama sistemi

Sonuçların değerlendirilmesinde majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı için iki değer tedavi eşiği olarak belirlendi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ile Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), majör osteoporotik kırık riski > %20 olanlarda ve kalça kırığı riski > %3 olan hastalarda tedavi önermektedir (93). Çalışmamızda bu iki değer referans alındı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veri girişi ve istatistiksel analizler SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler için frekans dağılımları ve yüzdeler hesaplandı, ortalamalar standart sapmalarla, ortancalar ise minimum-maksimum değerleri ile birlikte gösterildi. Kategorik değişkenlerin ilişkisi Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tek hasta grubu içinde karşılaştırmalarda (veriler Shapiro Wilk testi sonucu normal dağılıma uygun olmadığından) Mann Whitney U testi kullanıldı. 2 grup arasında olan karşılaştırmalarda normal dağılıma uyduğu için Student t testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Spearman korelasyon testi sonucunda kat sayı değeri $>0,7$ ise yüksek derecede, $0,3-0,7$ arasında ise orta derecede, $<0,3$ ise düşük derecede korelasyon olduğu kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde $p<0,10$ değeri veren bağımsız değişkenler ile iki lojistik regresyon modeli oluşturuldu. İlk modelde bağımlı değişken Frax kalça kırığı riski (%), ikinci modelde bağımlı değişken L1-L4 Z skoru alındı. P değerinin 0.05 'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4-BULGULAR

Çalışmamıza Şubat 2019 tarihinden itibaren 1(bir) yıl süre ile Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji-İç hastalıkları polikliniklerine başvuran tip 1 DM tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 30'ar gönüllü alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubu daha önceden farklı endikasyonlar ile DEXA çekilen hastaların sonuçları toplanarak ve hastane dosya verileri incelenerek elde edilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

		Sayı (n)-Yüzde (%)	
		Tip 1 DM	Kontrol
Cinsiyet	Kadın	16 (%53,3)	18 (%60,0)
	Erkek	14 (%46,7)	12 (%40,0)

Çalışmamıza 30 tip 1 DM' li hasta ve 30 sağlıklı olmak üzere 60 gönüllü dahil edildi. 30 tip 1 DM hastasının 16'sı (%53,3) erkek, 14'ü (%46,7) kadındır ve kontrol grubunun 12' si (%40,0) erkek, 18' i (%60,0) kadındır.

Hastaların sosyodemografik verilerinin ortalamaları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta Grubu Sosyodemografik Veri Ortalamaları

	Tip 1 DM	Kontrol	
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	p değeri
Yaş (yıl)	32,2 \pm 9,5	32,7 \pm 8,1	0,828
Boy (cm)	166,6 \pm 10,9	164 \pm 9	0,676
Kilo (kg)	69,43 \pm 11,5	79 \pm 11	0,001*
VKI (kg/m ²)	25,09 \pm 4,2	28,9 \pm 3,3	<0,001*
DM Süresi (yıl)	15,3 \pm 12,0	-	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması tip 1 DM' li hastalarda 32,2±9,52 ve kontrol grubunda 32,7±8,1 olarak hesaplandı. Tip 1 DM' li hasta grubunun boy ortalaması 166,67±10,9 cm, kilo ortalaması 69,4±11,5 kg olarak ve kontrol grubu boy ortalaması 164 ±9 cm, kilo ortalaması 79± 11 kg olarak hesaplandı. Yapılan hesaplama göre tip 1 DM' li hastaların VKİ ortalaması 25,09±4,2 kg/m² ve kontrol grubunun VKİ ortalaması 28,9±3,3 kg/m² olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen tip 1 DM' li hastaların ortalama DM süresi 15,3±12,0 yıl olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın sosyal alışkanlıkları (sigara, alkol, egzersiz) sorgulandı ve veriler Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11: Sosyal alışkanlıklar ile ilgili veriler

		Sayı (n)-Yüzde (%)		p değeri
		Tip 1 DM	Kontrol	
Sigara	İçiyor	9 (%30,0)	7 (%23,3)	0,770
	İçmiyor	21 (%70,0)	23 (%76,7)	
Alkol	Yok	30 (%100)	30 (%100)	-
Egzersiz	Var	13 (%43,3)	7 (%23,3)	0,171
	Yok	17 (%56,7)	23 (%76,7)	

Çalışmamızda tip 1 DM' li hastalardan 9'u (%30,0) ve kontrol grubundan 7' si (%23,3) sigara içmektedir. Hastalarımızdan alkol kullanan bulunmamaktadır. Egzersiz durumları sorgulandığında, tip1 DM' lilerde 13 kişi (%43,3) ve kontrol grubunda 7 kişi (%23,3) düzenli egzersiz yapmamaktadır. (Düzenli Egzersiz: Haftada en az 3 defa ortalama 45 dakika egzersiz yapıyor olmak)

Çalışmaya dahil edilen hastaların Kreatinin, GFR, LDL kolesterol, TG (Trigliserit) ve Hemogloblin (Hgb), AKŞ (açlık kan şekeri), HbA1c değerleri tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Hastaların temel biyokimyasal değerleri

	Tip 1 DM	Kontrol	
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,89 \pm 0,15	0,77 \pm 0,09	0,001*
GFR (ml/dk)	115,8 \pm 25,3	110,8 \pm 13,8	0,356
LDL (mg/dL)	108,9 \pm 40,4	119,9 \pm 12,8	0,162
TG (mg/dL)	103,3 \pm 73,1	127,1 \pm 28,5	0,102
Hgb (g/dl)	14,3 \pm 1,7	14,0 \pm 1,2	0,528
AKŞ (mg/dl)	189,8 \pm 79,7	79,7 \pm 7,0	<0,001*
HbA1c (%)	8,6 \pm 1,8	5,7 \pm 0,2	<0,001*

Araştırmada tip 1 DM' li hastalarda kreatinin değerinin ortalama 0,89 \pm 0,15 mg/dl ve kontrol grubunda ortalama 0,77 \pm 0,09 olduğu görülmektedir. Hastalara ait veriler arasında kolesterol ve trigliserid sonuçlarında olan yüksek değerler dikkati çekmektedir ve LDL ortalaması 108,9 \pm 40,4, TG ortalaması 103,3 \pm 73,1 olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın hemoglobin verilerinin ortalaması tip 1 DM' li hastalarda 14,3 \pm 1,7 g/dl ve kontrol grubunda 14,0 \pm 1,2 olup her iki grupta benzerdir. Tip 1 DM' li hastaların açlık kan şekeri ortalaması 189,8 \pm 79,7 ve HbA1c(%) ortalaması 8,6 \pm 1,8 olup kontrol grubuna göre belirgin yüksektir.

Hastalarımızın tedavi planı ve kullandıkları insülinler Tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 13:Hasta Grubunun Tedavi Planları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Tedavi Planı		
2'li insülin	2	6,7
4'lü insülin	22	73,3
İnsülin Pompası	6	20,0
Kısa etkili İnsülin		
İnsülin aspart	16	53,3
İnsülin lispro	10	33,3
İnsülin glulisin	3	10,0
Humulin-R	1	3,3
Uzun etkili insülin		
Yok	6	20,0
İnsülin glarjin	12	40,0
İnsülin detemir	5	16,6
İnsülin glarjinU300	5	16,6
İnsülin degludec(+aspart)	2	6,6
HbA1c		
7 ve altı	6	20,0
7-9 arası	13	43,3
9 ve üstü	11	36,7

Çalışmamıza katılan 30 tip 1 DM' li hastadan 2 kişi (%6,7) 2'li insülin, 22 kişi (73,3) 4'lü insülin, 6 kişi (%20,0) ise insülin pompası kullanmaktadır. 4'lü insülin kullanan hastalarımızdan 12'si insülin glarjin, 5'i insülin detemir, 5'i insülin glarjin U300 kullanmaktadır. Hastalarımızın tedavi rejimlerinde kısa etkili insülin olarak 16 kişi insülin aspart, 10 kişi insülin lispro, 3 kişi insülin glulisin ve 1 kişi Humulin-r kullanmaktadır. Hastalarımızdan 6 kişinin (%20,0) HbA1c değerinin 7 altında olup hedef değerde olduğu ve 11 kişinin (%36,7) HbA1c değerinin 11 ve üstünde olup hedef değerden çok uzak olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın DM' ye bağlı komplikasyon gelişme durumu ve komplikasyon türleri hakkında veriler Tablo 14' de verilmiştir.

Tablo 14: Hasta Grubunun DM' ye Bağlı Komplikasyon Durumları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Komplikasyon		
Yok	12	40,0
Var	18	60,0
Nefropati		
Yok	27	90,0
Var	3	10,0
Nöropati		
Yok	14	46,7
Var	16	53,3
Retinopati		
Yok	24	80,0
Var	6	20,0
KAH		
Yok	28	93,3
Var	2	6,7
Nöropati İlacı		
Yok	14	46,7
Alfa lipoik asit	5	16,7
Pregabalin	8	26,7
Alfa lipoik asit+ pregabalin	3	10,0

Çalışmaya dahil edilen 30 tip 1 DM' li hastalardan 18 kişide (%60,0) DM' ye bağlı komplikasyon varlığı saptanmıştır. 30 kişiden 3'ünde (%10,0) nefropati, 16'sında (%53,3) nöropati, 6'sında (%20,0) retinopati, 2'sinde (%6,7) KAH komplikasyonlarının olduğu saptanmıştır. Nöropati saptanan 16 hastadan 5'inin sadece alfa-lipoik asit, 8'inin sadece pregabalin, 3'ünün alfa-lipoik asit ve pregabalini birlikte kullandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda tanı konulmuş bir komplikasyon bulunmamaktadır.

Hastalarımızın D vitamini ve günlük kalsiyum alımı (mg/gün) değerleri Tablo 15' de verilmiştir.

Tablo 15: Kemik Yapım-Yıkımını Etkileyebilen Parametreler

	Tip 1 DM	Kontrol	
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	p değeri
D vitamini (mg/dl)	38,5 \pm 8,7	34,9 \pm 4,6	0,052
Günlük Ca alımı (mg)	903,2 \pm 288,4	1162,7 \pm 253,9	<0,001*

Hastalarımızın Tablo 15’ de verilen parametrelerden D vitamini ortalaması tip 1 DM’ li hastalarda 38,5 \pm 8,7, kontrol grubunda 34,9 \pm 4,6 mg/dl saptanmıştır. Tip 1 DM’ li hastalarda ortalama günlük kalsiyum alımı 903,2 \pm 288,43 mg/gün olarak hesaplanırken, kontrol grubunda 1162,7 \pm 253,9 mg/gün hesaplanarak tip 1 DM’ li hastalara göre yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Hastalarımızın günlük aldıkları kalsiyum miktarlarına göre günlük kalsiyum alımı yeterlilik verileri Tablo 16’ da verilmiştir.

Tablo 16: Günlük Kalsiyum Alımı Yeterlilik Verileri

		Sayı (n)- Yüzde (%)		
		Tip 1 DM	Kontrol	p değeri
Kalsiyum alımı Yeterlilik	Yeterli	8 (%26,7)	21 (%70,0)	0,002*
	Yetersiz	22 (%73,3)	9 (%30,0)	
Laktoz İntoleransı	Var	11 (%36,7)	3 (%10,0)	0,033*
	Yok	19 (%63,3)	27 (%90,0)	

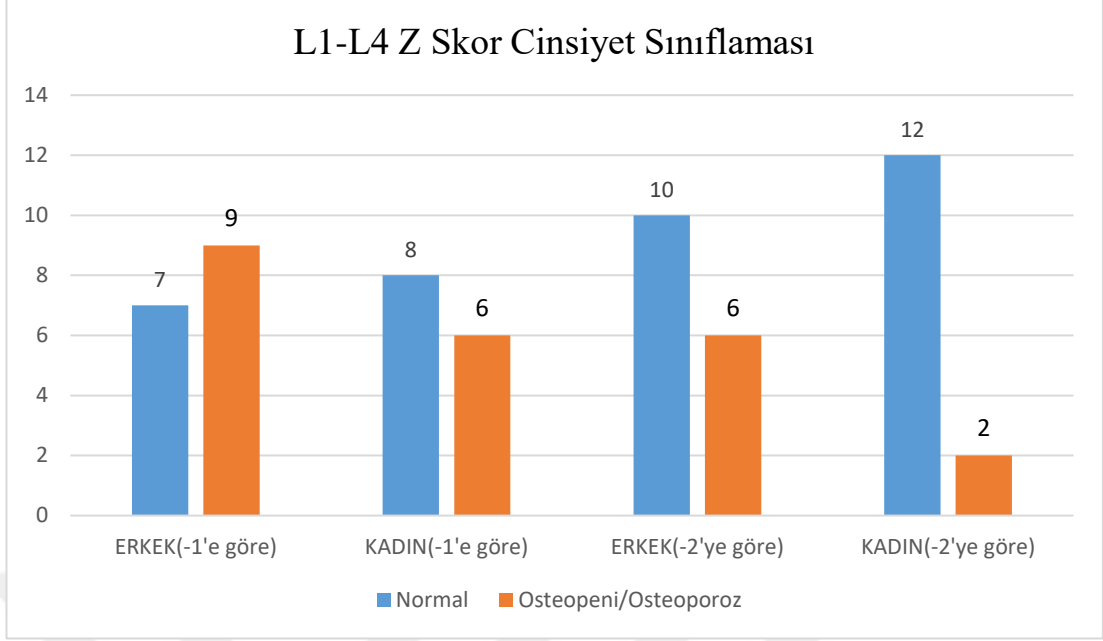
Çalışmamıza katılan hastaların günlük kalsiyum alımları incelendiğinde tip 1 DM’ li hastalarda 8 kişinin (%26,7) yeterli ve kontrol grubunda 21 kişinin (%70,0) yeterli günlük kalsiyum alımı yaptıkları saptanmıştır. Günlük kalsiyum alım miktarı 1000 mg ve üzerinde olan hastalar yeterli, günlük kalsiyum alım miktarı 1000 mg altında olan hastalar ise yetersiz olarak belirlenmiştir. Laktoz intoleransı tip 1 DM’ li hastalarda 11 (%36,7) kişide, kontrol grubunda ise 3 kişide (%10,0) saptanmıştır.

Hastalarımızın kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm sonuçlarının T ve Z skor verileri Tablo 17’ de verilmiştir.

Tablo 17:Tip 1 DM’ lilerde KMY Ölçüm Sonuçlarının T ve Z Skor Verileri

	Sayı (n)-Yüzde (%)	
	Tip 1 DM	Kontrol
L1-L4 Z skor (sınır değer: -1)		
Normal	15 (%50,0)	27(%90,0)
Osteopeni/Osteoporoz	15 (%50,0)	3(%10,0)
L1-L4 Z skor (sınır değer: -2)		
Normal	22 (%73,3)	30(%100,0)
Osteopeni/Osteoporoz	8 (%26,7)	0(%0,0)
Femur Boyun Z skor (sınır değer: -1)		
Normal	19 (%63,3)	23(%76,7)
Osteopeni/Osteoporoz	11 (%36,7)	7(%23,3)
*Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi		
*T skoru -1 ve üzeri Normal, -1 ile -2,5 arası Osteopeni, -2,5 ve düşük Osteoporoz		

Çalışmamıza dahil edilen 30 tip 1 DM’ li hastamızın L1-L4 Z skor (sınır değer: -1) verilerine göre 15 kişinin (%50), L1-L4 Z skor (sınır değer: -2) verilerine göre 8 kişinin (%26,7), femur boyun Z skor (sınır değer: -1) verilerine göre 11 kişinin (%36,7) normal olmayan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine sahip olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. L1-L4 Z Skor Ölçüm Sonuçlarının Cinsiyete Göre Sınıflandırılması

Çalışmamıza dahil edilen hastaların L1-L4 Z skor sonuçları incelendiğinde 16 erkek hastadan sınır değer: -1 iken 9'unun (%56,2), sınır değer: -2 iken 6'sının (%37,5); 14 kadın hastadan ise sınır değer: -1 iken 6'sının (%42,9), sınır değer: -2 iken 2'sinin (%14,2) normal olmayan kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarına (osteopeni/osteoporoz) sahip olduğu saptanmıştır. Her iki sınır değer altında yapılan hesaplamalarda erkek hastalarda osteopeni/osteoporoz ile uyumlu sonucun daha fazla olması dikkati çekmiştir (Şekil 4).

Tablo 18: Tip 1 DM' li Hastalarda Major Osteoporotik Kırık Riskiyle İlişkili Faktörler

		Major Osteoporotik Kırık Riski (%/10 yıl)					
		Median	Minimum	Maximum	Yüzde	Z	P
CİNSİYET	Erkek	4,2	2,5	11,0	55,3%	-	0,901
	Kadın	3,8	3,0	9,0	44,7%	0,125	
SİGARA	Yok	4,1	3,0	11,0	69,2%	-	0,634
	Var	4,2	2,5	11,0	30,8%	0,476	
EGZERSİZ	Yok	4,1	3,0	11,0	55,9%	-	0,600
	Var	3,9	2,5	11,0	44,1%	0,524	
DM SÜRE	1-10	4,1	3,0	11,0	41,8%	-	0,767
	11-60	3,8	2,5	9,0	58,2%	0,297	
KOMPLİKASYON	Yok	3,8	2,9	9,0	33,0%	-	0,112
	Var	6,2	2,5	11,0	67,0%	1,590	
KALSİYUM ALIMI YETERLİLİK	Yetersiz	4,1	2,5	11,0	77,1%	-	0,385
	Yeterli	3,8	2,9	6,9	22,9%	0,869	
LAKTOZ INTOLERANSI	Yok	3,4	2,9	9,0	57,7%	-	0,219
	Var	4,1	2,5	11,0	42,3%	1,229	
* Mann Whitney U Testi							

Hastaların majör osteoporotik kırık riski ile cinsiyet, sigara, egzersiz, kaç yıldır DM hastalığı olduğu, diyabetik komplikasyona sahip olma durumu, günlük kalsiyum alımı ve laktoz intoleransı arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Majör osteoporotik kırık riski ile çeşitli faktörlerin ilişkisi Tablo 18' de verilmiştir.

Tablo 19:Tip 1 DM' li Hastalarda Kalça Kırığı Riskiyle İlişkili Faktörler

		Kalça Kırığı Riski (%/10 yıl)					
		Median	Minimum	Maximum	Yüzde	Z	P
CİNSİYET	Erkek	,6	0,0	4,9	82,4%	-	0,218
	Kadın	,3	0,0	1,0	17,6%	1,233	
SİGARA	Yok	,3	0,0	4,0	49,8%	-	0,601
	Var	,5	0,0	4,9	50,2%	0,523	
EGZERSİZ	Yok	,5	0,0	4,8	61,2%	-	0,274
	Var	,2	0,0	4,9	38,8%	1,094	
DM SÜRE	1-10	,3	0,0	4,9	40,8%	-	0,625
	11-60	,4	0,0	4,8	59,2%	0,489	
KOMPLİKASYON	Yok	,2	0,0	,9	12,8%	-	0,041*
	Var	,6	0,0	4,9	87,2%	2,043	
KALSİYUM ALIMI YETERLİLİK	Yetersiz	,5	0,0	4,9	90,7%	-	0,144
	Yeterli	,2	0,0	1,0	9,3%	1,461	
LAKTOZ İNTOLERANSI	Yok	,2	0,0	1,1	23,2%	-	0,032*
	Var	,8	0,0	4,9	76,8%	2,142	

* Mann Whitney U Testi

Çalışmaya katılan hastaların kalça kırığı riski ile cinsiyet, sigara, egzersiz, kaç yıldır DM hastalığı olduğu ve kalsiyum alımı arasında ilişki saptanmazken ($p>0,05$); diyabet hastalığına bağlı komplikasyon gelişmiş olanlar ve laktoz intoleransı bulunan hastalarda kalça kırığı riski anlamlı olarak artmıştır ($p:0,041$ ve $p:0,032$).

Tablo 20: Tip 1 DM' li Hastalarda Major Osteoporotik Kırık Riski ve Kalça Kırığı Riski İle İlişkili Faktörlerin Korelasyon Testi

	Major Osteoporotik Kırık Riski		Kalça Kırığı Riski	
	Katsayı (rho)	P	Katsayı (rho)	p
Beklenen herhangi kırık (%)	-	-	0,757*	<0,001
Beklenen kalça kırığı (%)	0,757*	<0,001	-	-
Yaş (yıl)	0,347	0,06	0,427*	0,019
BMI (kg/m ²)	-0,189	0,316	-0,273	0,145
DM yılı (yıl)	0,172	0,362	0,289	0,121
Açlık kan şekeri (mg/dl)	-0,283	0,130	-0,140	0,460
HbA1c (%)	0,052	0,783	-0,057	0,764
Hemoglobin (g/dl)	-0,356	0,053	-0,447*	0,013
D vitamini (mg/dl)	-0,376*	0,041	-0,358	0,052
Günlük kalsiyum alımı (mg)	0,030	0,876	-0,206	0,274
Femur Boynu T skor	-0,630*	<0,001	-0,751*	<0,001
Femur Boynu BMD	-0,659*	<0,001	-0,727*	<0,001
L1-L4 T skor	-0,316	0,089	-0,487*	0,006
L1-L4 BMD	-0,273	0,145	-0,358	0,052
L1-L4 Z skor	-0,246	0,190	-0,464*	0,010
L2-L4 T skor	-0,307	0,099	-0,499*	0,005
AST (U/L)	0,055	0,772	-0,017	0,927
ALT (U/L)	-0,002	0,992	-0,095	0,618
Kreatinin (mg/dl)	0,149	0,433	0,242	0,198
GFR (ml/dk)	-0,379*	0,039	-0,487*	0,006

*Spearman korelasyon testi

Hastalarımızın major osteoporotik kırık riski ile; kalça kırığı riski arasında yüksek derecede pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0,001). Major osteoporotik kırık riski ile Femur boynu T skor (p<0,001), Femur boynu BMD (p<0,001), D vitamini düzeyi (p:0,041) ve GFR (p:0,039) arasında orta derecede negatif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 20).

Kalça kırığı riski ile; Femur boynu T skor (p<0,001) ve Femur boynu BMD (p<0,001) arasında yüksek derecede negatif korelasyon bulunmaktadır. Yaş (p:0,019) ile kalça kırığı riski arasında orta derecede pozitif korelasyon bulunurken, kalça kırığı riski ile; hemoglobin değeri (p:0,013), L1-L4 T skor (p:0,006), L1-L4 Z skor (p:0,010),

L2-L4 T skor (p:0,005), GFR (p:0,006) arasında orta derecede negatif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 20).

Tablo 21: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile Sosyodemografik Veriler Arasındaki İlişki (sınır değer -2' ye göre)

Ki Kare Testi	L1-L4 Zskor(-2' ye göre)		
	>-2 n (%)	≤ -2 n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	10 (62,5)	6 (37,5)	0,226
Kadın	12 (85,7)	2(14,3)	
Egzersiz			
Yok	12(70,6)	5(29,4)	1,000
Var	10(76,9)	3(23,1)	
Kalsiyum Yetersizlik			
Yetersiz	15(68,2)	7(31,8)	0,391
Yeterli	7(87,5)	1(12,5)	
Laktoz İntoleransı			
Yok	16(84,2)	3(15,8)	0,104
Var	6(54,5)	5(45,5)	
Oİ hast eşlik etmesi			
Yok	16(72,7)	6(27,3)	1,00
Var	6(75,0)	2(25,0)	

Çalışmaya katılanların %26,6'sında L1-L4 Z skor -2 ve -2' nin altında bulundu. Cinsiyet, egzersiz, günlük kalsiyum alımı, laktoz intoleransı ve otoimmün hastalık eşlik etmesi ile L1-L4 Z skor sınır değer -2 iken istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05).

Tablo 22: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile Bazı Kategorik Değişkenler Arasındaki İlişki (sınır değer -2' ye göre)

Ki Kare Testi	L1-L4 Z skor(-2' ye göre)		
	>-2 n (%)	≤ -2 n (%)	p
Femur boyun T skor			
Normal	17(89,5)	2(10,5)	0,028**
Osteopeni	5(45,5)	6(54,5)	
Frax kalça kırığı (Oran%)			
3'ün altı	20(80,0)	5(20,0)	0,102
3 ve üstü	2(40,0)	3(60,0)	
L1-L4Tskor			
Normal (>-1)	15(100,0)	0(0,0)	0,002**
Osteopeni/poroz	7(46,7)	8(53,3)	
L2-L4Tskor			
Normal	15(100,0)	0(0,0)	0,002**
Osteopeni/poroz	7(46,7)	8(53,3)	
D vitamini			
30-39	11(57,9)	8(42,1)	0,014**
40-59	11(100,0)	0(0,0)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların femur boyun T skor, L1-L4 T skor, L2-L4 T skor normal olmayan değerlerin L1-L4 Z skor -2 ve altındaki grupta da daha çok olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 22). Frax skorlamasına göre kalça kırığı riski ile L1-L4 Z skor arasında sınır değer -2 iken istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalarımızın D vitamini 30-39 mg/dl ve 40-59 mg/dl olan gruplar incelendiğinde; D vitamini 40-59 mg/dl olan

hastaların L1-L4 Z skor <-2 grubunda hiç yer almadığı saptanmıştır. D vitamini düzeyi ile L1-L4 Z skor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0,014).

Tablo 23: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z Skor ile bazı değişkenlerin ilişkisi

	L1-L4 Z skor	
	Katsayı (rho)	P
Beklenen herhangi kırık	-0,246	0,190
Beklenen kalça kırığı	-0,464*	0,010
Yaş (yıl)	0,068	0,722
BMI (kg/m ²)	0,396*	0,030
DM yılı (yıl)	0,195	0,302
Açlık kan şekeri (mg/gl)	-0,148	0,434
HbA1C (%)	-0,018	0,924
Hemoglobin (g/dl)	0,412*	0,024
D vitamini (mg/dl)	0,667*	<0,001
Günlük kalsiyum alımı (mg)	0,420*	0,021
Femur Boynu T skor	0,730*	<0,001
Femur Boynu BMD	0,674*	<0,001
L1-L4 T skor	0,971*	<0,001
L1-L4 BMD	0,831*	<0,001
L2-L4 T skor	0,963	<0,001
AST (U/L)	0,220	0,242
ALT (U/L)	0,239	0,203
Kreatinin (mg/dl)	0,041	0,829
GFR (ml/dk)	0,123	0,518
*Spearman korelasyon testi		

Hastalarımızın L1-L4 Z skor ile Femur boyun T skor (p<0,001), L1-L4 T skor (p<0,001), L1-L4 BMD (p<0,001) ve L2-L4 T skor (p<0,001) arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. L1-L4 Z skor ile Femur Boyun BMD (p<0,001), D vitamini (p<0,001), günlük kalsiyum alımı (p:0,021), Hemoglobin düzeyi (p:0,024) ve BMI (p:0.030) arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Beklenen kalça kırığı (p:0,010) ile orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 24: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z skor ile ilişkili değerler (a) (sınır değer -2' ye göre)

	L1-L4 Z skor		Mann Whitney U testi	
	>-2 Ortanca (min-max)	≤ -2 Ortanca (min-max)	Z değeri	p değeri
Yaş (yıl)	29(19-49)	36(18-42)	-0,117	0,907
Boy (cm)	165(151-191)	172(154-184)	-1,247	0,213
Kilo (kg)	67(56-90)	72(42-95)	-0,141	0,888
VKİ (kg/m ²)	24,8(20,2-35,2)	24,1(17,3-28,1)	-1,407	0,159
DM Süresi (yıl)	17(1-50)	7(2-22)	-1,316	0,188
AKŞ (mg/dl)	194(87-341)	173(85-316)	-0,141	0,888
HbA1c (%)	8,6(5,7-12,7)	8,3(6,3-12,6)	-0,586	0,558
Hemoglobin (g/dl)	15,1(10,6-16,8)	14,1(11,1-15,7)	-1,033	0,302
D vitamini (mg/dl)	40(30-58)	32(31-33)	-2,706	0,007*
Ca alımı (mg)	889(503-1583)	735(583-1353)	-1,220	0,223
* Mann Whitney U testi				

Çalışmaya katılan hastalarda L1-L4 Z skor ile yaş, boy, kilo, VKİ, DM hastalık süresi, açlık kan şekeri, HbA1c ve hemoglobin ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). L1-L4 Z skor -2'in altında olanlarda D vitamini seviyesi anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p:0,007).

Tablo 25: Tip 1 DM' li Hastalarda L1-L4 Z skor ile ilişkili değerler (b) (sınır değer -2' ye göre)

	L1-L4 Z skor		Mann Whitney U testi	
	>-2 Ortanca (min-max)	≤ -2 Ortanca (min-max)	Z değeri	p değeri
Femur boyun T skor	0,0(-1,7-3,1)	-1,5(-2,1-0,0)	-2,958	0,003*
Femur boyun BMD skor	0,873(0,609-1,249)	0,703(0,647-0,981)	-2,532	0,011*
L1-L4 BMD skor	1,042(0,749-1,272)	0,799(0,723-0,844)	-3,752	<0,001*
Frax major osteoporotik kırık	3,4(2,5-9)	4,6(3,1-11)	-1,268	0,205
Frax kalça kırığı	0,2(0,0-4,8)	0,9(0,1-4,9)	-2,216	0,027*
L1-L4 T skor	-0,4(-2,0-1,0)	-2,6(-3,5-1,9)	-4,083	<0,001*
L2-L4 T skor	-0,3(-2,1-0,9)	-2,4(-3,4- -1,3)	-3,901	<0,001*
LDL (mg/dl)	109(51-247)	99(55-116)	-1,712	0,087
TG (mg/dl)	88(51-448)	79(53-102)	-1,197	0,231
AST (U/L)	19(9-80)	18(7-24)	-0,986	0,324
ALT (U/L)	19(9-76)	15(9-31)	-0,987	0,324
GFR (ml/dk)	123,49(65,93-150,60)	115,80(75,00-152,50)	-0,563	0,574
* Mann Whitney U testi				

Çalışmaya katılan hastaların L1-L4 Z skoru ile LDL, TG, AST, ALT ve GFR değerleri arasında bir ilişki saptanmadı (p>0,05). L1-L4 Z skoru ile ayrıca; L2-L4 T skoru, L1-L4 T skoru, L1-L4 BMD skoru, femur boyun T skoru ve femur boyun BMD skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). L1-L4 Z skor ile kalça kırığı riski arasında ilişki saptanırken (p:0,027); majör osteoporotik kırık riski L1-L4 Z skor arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 26: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması (a)

Ki Kare Testi	Tip 1 DM n (%)	Kontrol n (%)	P
Cinsiyet			
Kadın	14 (46,7)	18 (60,0)	0,438
Erkek	16 (53,3)	12 (40,0)	
VKİ			
Normal	14(46,7)	3(10,0)	0,004**
Yüksek	16(53,3)	27(90,0)	
Sigara			
Var	9(30,0)	7(23,3)	0,770
Yok	21(70,0)	23(76,7)	
Egzersiz			
Var	13(43,3)	7(23,3)	0,171
Yok	17(56,7)	23(76,7)	
Komplikasyon			
Var	18(%60,0)	0(%0)	<0,001**
Yok	12(%40,0)	30(%100)	
L1-L4 Z skor			
Normal (>-2)	22 (73,3,0)	30(100,0)	0,002**
Düşük KMY	8(26,7)	0(00,0)	
Frax Majör Kırık (%)			
5 ve üstü	13(43,3)	1(3,3)	0,001**
5' in altı	17(56,7)	29(96,7)	
Frax Kalça Kırık (%)			
3 ve üstü	6(20,0)	0(0,0)	0,024**
3' ün altı	24(80,0)	30(100,0)	

Çalışmamıza dahil edilen hastaların vücut kütle indeksi kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p:0,004). Hastaların L1-L4 Z skor sonuçlarında beklenenden düşük KMY oranı tip 1 DM' li hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p:0,002). Hastaların beklenen majör kırık ve kalça kırığı oranları tip 1 DM' li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda saptanmıştır (p<0,001, p: 0,024). Hastaların sigara, egzersiz ve femur boyun Z skor değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 27: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması (b)

	Tip 1 DM n (%)	Kontrol n (%)	P
Kalsiyum Alımı			
Yeterli	8(26,7)	21(70,0)	0,002**
Yetersiz	22(73,3)	9(30,0)	
Laktoz İntoleransı			
Var	11(36,7)	3(10,0)	0,033**
Yok	19(63,3)	27(90,0)	
D vitamini			
30-39	19(63,3)	21(70,0)	0,784
40-59	11(36,7)	9(30,0)	
GFR (ml/dk)			
Normal(>90)	22(73,3)	29(96,7)	0,011**
60-90 ml/dk	8(26,7)	1(3,3)	

Hastalarımızın günlük kalsiyum alımı yetersizliği ve laktoz intoleransı varlığı tip 1 DM' li hasta grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır (p:0,002, p:0,033). D vitamini sonuçlarında her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Tip 1 DM' li hasta grubunda GFR (ml/dk) ölçümleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p:0,011).

Tablo 28: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması

	Tip 1 DM	Kontrol		
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	t	p
Yaş (yıl)	32.2 \pm 9,5	32.7 \pm 8,1	-,218	0,828
VKİ (kg/m ²)	25,09 \pm 4,2	28,9 \pm 3,3	-3,902	<0,001**
AKŞ (mg/dl)	189,8 \pm 79,7	79,7 \pm 7,0	6,512	<0,001**
HbA1c (%)	8,6 \pm 1,8	5,7 \pm 0,2	8,493	<0,001**
Hemoglobin (g/dl)	14,3 \pm 1,7	14,0 \pm 1,2	0,634	0,528
D vitamini (mg/dl)	38,5 \pm 8,7	34,9 \pm 4,6	1,986	0,052
Ca alımı (mg/dl)	903,23 \pm 288,4	1162,7 \pm 253,9	-3,698	<0,001**
*Student t testi				

Çalışmaya katılan hastaların kilo ve VKİ kontrol grubunda daha yüksektir ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p<0,05). Hastaların AKŞ ve HbA1c değerleri tip 1 DM' li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken (p<0,05), günlük kalsiyum alımı miktarı ise kontrol grubunda yüksek saptanmıştır (p<0,05). D vitamini ve hemoglobin düzeylerinde iki grup arasında fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 29: Tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasındaki KMY değerlerinin ve ilişkili faktörlerin kıyaslanması

	Tip 1 DM	Kontrol	Student t testi	
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	t değeri	p değeri
Frax major osteoporotik kırık	5,1 \pm 2,4	2,8 \pm 1,0	4,811	<0,001**
Frax kalça kırığı	1,05 \pm 1,4	0,17 \pm 0,2	3,200	0,003**
L1-L4 Z skor	-0,83 \pm 1,3	0,16 \pm 0,79	-3,504	0,001*
Femur boyun Z skor	-0,237 \pm 1,34	-0,013 \pm 0,96	-0,738	0,463
TG (mg/dl)	103,3 \pm 73,1	127,1 \pm 28,5	2,880	0,102
GFR (ml/dk)	115,8 \pm 26,0	110,83 \pm 13,80	0,934	0,356
Kreatinin (mg/dl)	0,89 \pm 0,15	0,77 \pm 0,09	3,611	0,001**
* Student t testi				

Çalışmaya katılan hastaların beklenen majör osteoporotik kırık oranı ve kalça kırığı oranı ile kreatinin değerleri tip 1 DM' li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanırken ($p<0,05$); L1-L4 Z skor değerleri ile TG sonuçları tip 1 DM' li hastalarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Her iki grup arasında GFR ve femur boyun Z skor değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 30: FRAX Kalça Kırığı Riski ile Çeşitli Değişkenlerin Lojistik Regresyon Model 1 Sonuçları

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli İndirgenmiş Model		
	OR	95% GA	p	OR	95% GA	p
Yaş	1,03	0,93	1,13	0,52		
Boy	1,05	0,97	1,15	0,19		
Kilo	1,09	1,00	1,18	0,048*		
VKİ	1,49	1,09	2,04	0,012*	- 1,49	1,09 2,04 0,012*
Sigara	3,15	0,56	17,57	0,19		
Egzersiz	1,00	0,16	5,98	1,00		
HbA1c	1,58	1,06	2,33	0,022*		
D vitamini	1,21	0,92	1,59	0,16		
Ca alımı	1,007	1,009	1,014	0,015*	- 1,01	1,00 1,02 0,03*
Komplikasyon	15,76	1,68	147,50	0,016*		
GFR	1,02	0,98	1,06	0,308		

Oluşturulan regresyon modeli 1 sonucunda; FRAX kalça kırığı riski komplikasyonu olanlarda 15,76 kat ($p:0,016$), Ca alımı yetersiz olanlarda 1,007 kat ($p:0,015$), VKİ düşük olanlarda 1,49 kat ($p:0,012$), HbA1c (%) yüksek olanlarda 1,58 kat ($p:0,022$) yüksek bulundu (Tablo 30).

Tablo 31: L1-L4Z Skor ile Çeşitli Değişkenlerin Lojistik Regresyon Model 2 Sonuçları

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli İndirgenmiş Model				
	OR	95% GA	P		OR	95% GA	p		
Yaş	1,00	0,92	1,09	0,97					
Boy	1,05	0,97	1,13	0,18					
Kilo	0,95	0,89	1,02	0,17					
VKİ	1,29	1,04	1,59	0,018*	-	1,24	1,00	1,54	0,048*
Sigara	0,30	0,06	1,38	0,12					
Egzersiz	0,81	0,17	3,7	0,78					
HbA1c	1,38	0,98	1,94	0,06					
D vitamini	0,75	0,56	1,02	0,07					
Ca alımı	1,004	1,00	1,007	0,037*					
Laktoz int.	7,96	1,60	39,50	0,011*	-	7,96	1,60	39,50	0,011*
Komplikasyon	2,7	0,59	12,35	0,19					
GFR	1,00	0,96	1,03	0,95					

Oluşturulan regresyon modeli 2 sonucunda; L1-L4 Z skor düşük olma riski laktoz intoleransı olanlarda 7,96 kat (p:0,011), VKİ'nin her bir kademe azalmasıyla 1,29 kat (p:0,018) ve günlük kalsiyum alımı yetersiz olanlarda 1,004 kat (p:0,037) fazla bulundu (Tablo 31).

5-TARTIŞMA

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin hasarı sonucunda oluşan, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Otoimmün pankreas beta hücre destrüksiyonu ile ortaya çıkan tip 1 DM total insülin eksikliği ile seyreden bir hastalıktır (1). Tip 1 DM hastalığında kemik metabolizması etkilenebilmektedir ve yapılan araştırmalara göre karışık çalışmalar olsa da tip 1 DM' li hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azaldığı yönündedir (11).

İnsidansı hızla artmakta olan Diyabetes Mellitus hastalığının kemik metabolizması üzerine etkisi halen tartışmalıdır ve mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezin net olarak bilinmediği diyabetik osteopenide farklı görüşler mevcuttur. Bu görüşlerden bazıları azalmış insülin seviyesi, azalmış IGF-1 (Insülin Like Growth Factor-1), diyabetik komplikasyonlara bağlı renal fonksiyon bozukluğu, mikrovasküler hastalık, değişmiş sitokin dengesi ve kronik inflamatuvar süreçtir (94). Mikrovasküler komplikasyonlara bağlı kemik kan akımının bozulması ve kemik kırılabilirliğinin artması ileri sürülen görüşlerdendir. Azalmış D vitamini, bozulmuş mineral içeriği ve sitokin dengesine bağlı olarak kemik yapım-yıkım (turnover) döngüsü değişerek kemik kaybına yol açabilmektedir. Ayrıca mutlak insülin eksikliği ve yetersiz IGF-1 düzeylerinin olması tip 1 DM'li hastaların anabolik etkiden yoksun kalmalarına neden olabilmektedir ve bu durum da kemik kaybını hızlandırabilmektedir. Ayrıca tip 1 DM' li hastalarda yetersiz beslenme ve yetersiz aktivite de osteoporozu neden olabilmektedir (95,96).

Literatürde tip 1 DM' ye bağlı olarak KMY ölçüm sonuçlarının düşük saptandığı çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, KMY ölçüm sonuçlarının hastalığa bağlı etkilenmediğini saptayan çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamıza dahil edilen 30 tip 1 DM' li hastanın DEXA ölçüm sonuçlarına göre L1-L4 Z skor değeri 15 kişide (%50) -1 altında ve 8 kişide (%26,7) -2 altında saptanmıştır. Hastalarımızın L1-L4 Z skor değerleri literatürle benzer olup tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçüm sonuçlarının azalması lehinedir. Çalışmamıza dahil edilen tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu kıyaslığında ise tip 1 DM' li hastalarımızda L1-L4 Z skor değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Gunczler ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümlerini kontrol grubuna göre daha düşük

saptamışlardır ve L2-L4 Z skor değeri -1' in altında % 45 ve 0'ın altında %72,7 oranında olup çalışmamız sonuçları ile benzer sonuçlara sahiptir (97). Bizim çalışmamızda da tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre KMY ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Alexopoulou ve arkadaşlarının 2006 yılındaki yapmış oldukları çalışma da ise L1-L4 Z skor -1' in altında olanların oranını % 40, -2,5'in altında olanları ise % 7 oranında olarak bulmuşlardır (98). Literatürde tip 1 DM' li hastalarda osteoporozla yönelik çalışmalar az olmakla birlikte tip 1 DM' li hastalarda osteoporoz sıklığı, kırık riski ve etkileyen faktörler her dönem araştırma konusu olmuştur. Tablo 32 de literatürde yapılmış olan ve tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçüm sonuçlarının daha düşük saptandığı çalışmalardan bir kısmı yer almaktadır.

Tablo 32: Tip 1 DM' li Hastalarda KMY Düşük Saptanan Çalışmalar-Derleme

Yazar adı/Yılı	Hasta Sayısı	Hasta Yaşı bilgileri	KMY Belirleme Yöntemi	Sonuçlar	İlişkili Faktörler
Gunczler P. ve arkadaşları/ 2001 (97)	23	Ort yaş 9.5	DEXA (L2-L4 BMD g/cm ² ve Z skor)	*L2-L4 BMD tip 1 DM'li grupta daha düşük *Z skor<0 (%72,7) *Z skor<-1 (%45)	*HbA _{1c} ve glisemik kontrol ile ilişki bulunamadı
Valerio G. ve arkadaşları/ 2002 (99)	27	9.9-16,7 yaş aralığı (ort yaş: 13)	DEXA (L1-L4 Z skor)	*Z skor tip 1 DM'li hastalarda daha düşük *Z skor <-1 (%37) <-2 (%11)	*Yaş ile negatif korelasyon *Zayıf metabolik kontrol ile ilişkili
Alexopoulou O. ve arkadaşları/ 2006 (98)	42	47 ort. Yaş (±14)	DEXA (L1-L4 Z skor)	*Tip 1 DM'li hastalarda L1-L4 Z ve kalça ölçümleri daha düşük *Z skor < -1 (%40) <-2.5 (%7)	*Osteoprotogerin arttıkça L1-L4 Z skor azalmaktadır

Çamurdan ve arkadaşları/ 2007 (100)	58	3,6-20,7 yaş aralığı (12,9 ort)	DEXA (L1-L4 Z skor)	*Tip 1 DM takipli hastalarda BMD daha düşük L1-L4 Z skor -1>skor>-2 (%24,1) <-2.5 (%5,2)	*L1-L4 Z skor ile hastanın tüm HbA1c değerleri arasında korelasyonda anlamli ilişki saptanmıştır
Hamilton E. ve arkadaşları/ 2008 (101)	102	20-71 yaş aralığı	DEXA (Z ve T skor)	*Tip 1 DM'li erkeklerde BMD azalmış (kadınlarda fark yok)	*Erkeklerde ön kol ölçümleri testosteron ve osteokalsin ile *Her iki cinste iyonize kalsiyum ile ilişki saptanmış
Heilman K. ve arkadaşları/ 2009 (102)	30	4.7-18.6 yaş aralığı	DEXA (BMD g/cm2)	*Tip 1 DM'li hastalarda BMD daha düşük	*Kötü glisemik kontrol *Artmış oksidatif stres *Artmış enflamasyon ile ilişkili saptanmış
Dayem S. ve arkadaşları/ 2011 (103)	47	4.2-20 yaş aralığı (13,3 ort yaş)	DEXA (L1- L4 Z skor ve BMD g/cm2)	*Z skor tip 1 DM'li hastalarda daha düşük *Z skor -1>skor>-2,5 (%7,3) <-2,5 (%51,2)	*Osteokalsin azalması ve osteoprotegrin artması osteoporoz ile ilişkili saptanmış
Eller- Vainicher ve arkadaşları/ 2011 (104)	175	18-53 yaş aralığı (32.8 yaş ort)	DEXA (L2-L4 Z skor)	*Tip 1 DM' li hastalarda BMD daha düşük	*Kronik komplikasyon ile ilişki saptanmış *VKİ ile ilişki saptanmış
Joshi A. ve arkadaşları/ 2013 (105)	86	27,2 ± 11,2	DEXA (L2-L4 Z skor)	*Tip 1 DM' li hastalarda L2-L4 Z skor daha düşük	*Zayıf metabolik kontrol ve düşük fiziksel aktivite ile ilişki saptanmış
Zhukouskaya V. ve arkadaşları/ 2013	82	20-54 yaş aralığı	DEXA (L1-L4 Z skor)	*Tip 1 DM'li hastalarda BMD daha düşük	*Yaş, VKİ, HbA1c ile ilişki saptanmamış

(106)		(31.1 ort yaş)		L1-L4 Z skor <-1 %37	
Wierzbicka E. ve arkadaşları/ 2018 (107)	60	12-18 yaş aralığı (Ort yaş 15.1)	DEXA (Z skor, L2-L4 - total vücut BMD)	L2-L4 Z skor tip 1 DM'li hastalarda daha düşük L2-L4 Z skor HbA1c<8 <-2 %8,8 <-1 % %26,4 HbA1c>8 <-2 %3,8 <-1 % %23	*Uzun süre yüksek seyreden HbA1c (1 yıllık), yaş, diyabet süresi ve D vitamini ile ilişkili *Egzersiz ile ilişki yok

Literatür araştırılarak oluşturulan Tablo 34'deki çalışmalar incelendiğinde tip 1 DM' li hastaların daha genç nüfusu oluşturması nedeni çalışmaya dahil edilen hastalar adolesan ve 50 yaş altı popülasyondan oluşmaktadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda 18-49 yaş aralığında olup ortalama yaş 32,2 olarak hesaplanmıştır. Eller-Vainicher ve arkadaşlarının çalışma hastalarının yaş ortalaması 32,8; Zhukouskaya ve arkadaşlarının çalışma hastalarının yaş ortalaması 31,1 olup çalışma hastalarımız ile benzer ortalama yaşlara sahiptir (104,106). Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32,7 olup her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Tip 1 DM' li hastaların genç nüfusu temsil etmeleri ve hastalık prevalansının tip 2 DM' ye göre düşük seyretmesi nedeniyle literatürde hasta sayısının yüksek olduğu çalışma çok olmayıp, çalışmamızın hasta sayısı literatürdeki birçok çalışma ile benzerdir.

Literatürde tip 1 DM' ye bağlı KMY ölçüm sonuçlarının daha düşük saptandığı çalışmalara çoğunlukta olsa da aksini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Tablo 35'de literatürde yapılmış KMY ölçüm sonuçlarının tip 1 DM' li hastalar ve normal popülasyon arasında benzer çıktığı çalışmalardan birkaçı yer almaktadır.

Tablo 33: Tip 1 DM' li Hastalarda KMY Düşük Saptanmayan Çalışmalar-Derleme

Yazar adı/Yılı	Hasta Sayısı	Hasta Yaşı bilgileri	KMY Belirleme Yöntemi	Sonuçlar
Pascual J. ve arkadaşları/ 1998 (108)	55	10,4±4,1	DEXA (L2-L4 Z skor ve BMD g/cm ²)	*Tip 1 DM'li hastalar ve kontrol grubu arasında KMY sonuçları benzer
Ingberg CM. ve arkadaşları/ 2004 (109)	38	43(33-55)	DEXA (BMD g/cm ² ve Z skor)	*Çalışma sonucuna göre tip 1 DM' li grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yok
Bridges MJ. ve arkadaşları/ 2005 (110)	35 (erkek)	49.3 (44.6-53.9)	DEXA (Z skor)	*Çalışma sonucu göre tip 1 DM, tip 2 DM ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. *Tip 1 DM ve tip 2 DM ile VKİ korelasyon anlamlı *HbA1c, DM süresi ve komplikasyon ile ilişki yok
Mosso C. ve arkadaşları/ 2016 (111)	30	9-22 yaş aralığı	DEXA (L2-L4 Z skor)	*Z skor Tip 1 DM'li hastalar ile kontrol grubu arasında benzer L2-L4 Z skor <-2 (%6,7) -1>skor>-2 (%20) *Ca alımı ve D vitamini ile ilişki yok
Jung Gi Roh ve arkadaşları/ 2018 (112)	29	4.8-11.3 yaş aralığı (7.58 ort yaş)	DEXA (L1-L4 Z skor)	*Z skor Tip 1 DM'li hastalar ile kontrol grubu arasında benzer L1-L4 Z skor < -2 (%10,3) *Z skor ile VKİ arasında korelasyon saptanmış.

Tablo 35' de yer alan çalışmalarda tip 1 DM' li hastalar ile kontrol grubu arasındaki KMY ölçüm sonuçları benzer saptanmıştır (108-112). Bridges MJ ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada araştırmaya tip 2 DM' li hastalarda dahil edilmiştir ve çalışma sonucunda tip 2 DM' li hastalar ile de KMY ölçümleri benzer saptanmıştır (110).

Valerio G. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 27 tip 1 DM' li hasta incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre HbA1c ile KMY ölçüm sonuçları arasında negatif ilişki saptanmıştır (99). Heilman K. ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmaya 30 tip 1 DM' li hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucuna göre tip 1 DM' li hastalarda KMY sonuçları daha düşük saptanmıştır ve ilişkili faktörler incelendiğinde düşük KMY sonuçları ile HbA1c arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (102). Diğer taraftan ise Liu ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış oldukları çalışmaya 39 puberte ve 33 postpubertal dönemdeki 72 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yapılan incelemesinde <20 yaş olanlarda kontrol grubuna göre kemik ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. > 20 yaş olan 33 kişilik hasta grubu ile kontrol grubu arasında femur boyun ile yan vertebral ölçümlerinin sonuçlarında tip 1 DM'li grupta anlamlı olarak kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır (113). Liu ve arkadaşlarının çalışma sonucuna göre KMY ile HbA1c değeri arasında ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışma sonuçlarımız da Valerio ve Heilman çalışma sonuçlarına benzer olarak tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre HbA1c ve KMY arasında negatif ilişki saptanmıştır. Tip 1 DM' li hastaların kendi aralarında yapılan inceleme de ise HbA1c ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hadjidakis DJ. ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada tip 1 DM hastalığı olan 30 erkek ve 30 premenopozal kadın vakalar ile yapılan çalışmaya göre femur boynunda yapılan ölçümlerde tip 1 DM hastalığı her iki cinste de KMY değerleri anlamlı olarak düşük saptanmış ve vertebra da ise KMY ölçümleri sadece erkek hasta grubunda belirgin düşük saptanmıştır. Çalışmaya göre KMY değeri düşüklüğü daha çok erkek hasta grubunda saptanmıştır. Hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (114). Vina Simon E. ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış oldukları çalışmada 45 tip 1 diyabetik hasta

incelenmiştir ve yaş aralığı 5,2-19,4 olan hasta grubunda yapılan araştırmada L1-L4 vertebral KMY ölçümleri sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmada hastalık tanı süresi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (115).

Bizim çalışmamızın sonuçları da Hadjidakis ve Vina Simon' un sonuçlarına benzer olarak KMY sonuçlarıyla DM süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda KMY düşüklüğü erkek hastalarda daha fazla saptanmıştır ve Hadjidakis' in çalışma sonuçları ile benzerdir.

Wierzbicka E. ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmaya ortalama yaşları 15,1 olan 60 tip 1 DM' li hastayı dahil etmişlerdir ve çalışma sonucunda tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Çalışma sonucunda boy (cm), kilo (kg) ve fiziksel egzersiz ile ilişki saptanmamıştır (107). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmaya benzer olarak boy (cm) ve fiziksel egzersiz ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır ancak tip 1 DM' li hastalarda kilo (kg) daha düşük saptanmıştır.

Eller-Vainicher ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmaya 175 tip 1 DM' li hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümleri daha düşük saptanmıştır ve KMY ölçüm sonuçları ile VKİ (vücut kitle indeksi) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (104). Yine Bridges MJ. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonucunda da KMY ölçüm sonuçları ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmış olup VKİ yüksek olanlarda KMY ölçüm sonuçları daha iyi bulunmuştur (110). Karşı taraftan Dayem Soha M. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da çalışmaya 47 tip 1 DM' li hasta dahil edilmiştir ve tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçüm sonuçlarının daha düşük saptandığı çalışma sonucunda VKİ ile ilişki saptanmamıştır (103).

Bizim çalışmamızda da tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasında KMY ölçüm sonuçları ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve VKİ azaldıkça KMY ölçümlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan lojistik regresyon analizinde de VKİ ile KMY (L1-L4 Z skor) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR: 1,29).

Clausen P. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 36 tip 1 DM' li hasta incelenmiştir ve çalışma sonucunda diyabetik nefropati gelişen hastalarda KMY

ölçümlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (116). 2011 yılında Eller-Vainicher ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda da kronik komplikasyonu olan hastalarda KMY ölçümleri daha düşük saptanmıştır (104). Rozadilla A. ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış oldukları çalışmaya 88 tip 1 DM' li hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların KMY ölçüm sonuçları incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümleri düşük saptanmıştır. Araştırmada diyabetik retinopati komplikasyonu bulunması ile KMY ölçüm sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (117).

Bizim çalışma sonuçlarımızda Eller-Vainicher, Clausen ve Rozadilla' nın çalışma sonuçlarına benzer olarak kronik komplikasyonlar ile KMY ölçüm sonuçları arasında ilişki saptanmıştır. Çalışma sonucumuza göre tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre komplikasyon varlığı anlamlı yüksek saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde komplikasyonu olan hastalarda kalça kırığı riski anlamlı yüksek saptanmıştır (OR:15,76).

Shah V. ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmaya 47 tip 1 DM' li hasta dahil ediliyor ve çalışma sonucunda tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Çalışma sonuçlarında KMY ölçüm sonuçları ile lipid paneli arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışma sonuçlarımızda tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubunda KMY ölçüm sonuçları ile lipid paneli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (118).

Imura H. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamini düzeylerini ve osteopeni ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında tip 1 ve tip 2 DM' li hastalarda osteopeni düzeyleri benzer bulunmuştur. 24-25 Hidroksi vitamin D düzeyi her iki grupta da düşük bulunurken, 1-25 Hidroksi vitamin D düzeyi sadece tip 1 DM' li hastalarda düşük bulunmuştur. 25 Hidroksi vitamin D düzeyi tip 1 ve tip 2 DM' li hastalar ile kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Çalışma sonucuna göre elde edilen farklılıkların hastalar arasında alım miktarlarının farklı olması ve tip 1 DM' li hastalarda insülin eksikliğine bağlı kemik mineralizasyon kusurundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (119). Wierzbicka E. ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada tip 1 DM tanılı 60 hasta değerlendiriliyor ve metabolik parametreler, 25 Hidroksi vitamin D düzeyleri ile vücut

kompozisyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda 25 Hidroksi vitamin D ile kas kütlesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve hastalığa bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek için düzenli D vitamini takviyesinin önemi vurgulanmıştır (120).

Bizim çalışma sonucumuzda da KMY ölçüm sonuçları ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve tip 1 DM' li hastalarda yapılan korelasyon testine göre D vitamini kan düzeyi düşük olan hastalarda Z skor değerleri daha düşük saptanmıştır. Ayrıca çalışma sonuçlarımız incelendiğinde FRAX skorlamasında 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ve D vitamini eksikliğinde tip 1 DM' li hastalarda kırık riskinin belirgin arttığı öngörülmüştür. Çalışma sonuçlarımıza göre tip 1 DM' li hastalar ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Cerrahoğlu L. ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmaya ortalama yaşları 58,5 (41-70) olan 87 postmenopozal hasta dahil ediliyor. Çalışma sonucunda günlük kalsiyum alımı miktarı ile spinal bölge KMY arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (121). Michaelsson ve arkadaşlarının diyetle kalsiyum alımı için postmenopozal kadınlarda yapmış oldukları çalışmada bireyleri yüksek, orta ve düşük kalsiyum alan olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Çalışma sonucunda diyetle kalsiyum alımı yüksek olan grupta KMY ölçümleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (122). Tip 1 DM' li hastalarda yapılan çalışmalar az olmakla birlikte Maggio ABR ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonucuna göre tip 1 DM' li hastalarda günlük kalsiyum alımı (mg/gün) anlamlı olarak daha düşük saptanıyor ve çalışma sonucunda yeterli miktarda günlük kalsiyum alımının ilerleyen yıllarda osteoporozu engelleyebileceği vurgulanmıştır (123).

Bizim çalışma sonuçlarımız incelendiğinde de tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre günlük kalsiyum alımı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca L1-L4 Z skor ile günlük kalsiyum alımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde de günlük kalsiyum alımı ile 10 yıllık kalça kırığı riski ve L1-L4 Z skor arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR:1,007, OR: 1,004).

Hodges JK ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışma ile laktoz intoleransının kemik sağlığı üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucuna göre

laktoz intoleransı bulunan bireylerde osteoporoz ve kırık riskinin arttığı öngörülmüştür ve bu hastaların laktoz miktarı düşük süt ürünleri tüketmeleri önerilmiştir (124). Laaksonen MML ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada ise genetik laktaz eksikliği saptanan 358 vaka takibe alınıp ve DEXA çekimleri yapılmıştır. 12 yıl boyunca takibin yapıldığı çalışmada 157 vakanın kontrol DEXA' ları çekilip incelenmiştir. Çalışma sonucunda laktoz intoleransına bağlı olarak bireylerde günlük kalsiyum alımı miktarının düştüğü ve yapılan KMY ölçümleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Araştırmacılar çalışma sonucunda yeterli kalsiyum alımının bireyleri osteoporozu karşı koruyucu etkisi olabileceğini vurgulamışlardır (125). Enattah NS ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada laktoz intoleransı tanısı PCR (polymerase chain reaction) ile genetik olarak konulmuş 601 yaşlı Fin hastayı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda laktoz intoleransı saptanan hastaların genotipik farklılıklarının bile osteoporozu etkileyebileceği düşünülmüştür ve genotip C/C tespit edilmiş olan laktoz intoleransı grubundaki kalça kırığı riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır (126). Yine Honkanen R ve arkadaşlarının 196 yılında yapmış oldukları çalışmada laktoz intoleransı olan ve olmayan bireyler kemik sağlığı açısından incelenmiştir. Laktoz intoleransı olan grupta spinal ve femoral KMY ölçümleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışma sonucunda laktoz intoleransı olan grupta KMY ölçümlerinin düşük saptanmasının bir nedenini de yapılan hesaplamalara göre günlük kalsiyum alım miktarının laktoz intoleransı olan grupta anlamlı olarak düşük olmasının etkilediğini düşünmüşlerdir (127).

Bizim çalışma sonuçlarımız da incelendiğinde literatürle benzer olarak laktoz intoleransı ile KMY düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Laktoz intoleransı tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde de laktoz intoleransı ile L1-L4 Z skor arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR: 7,96).

Zhukouskaya V ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmaya 20-55 yaş aralığında 82 tip 1 DM' li hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların DEXA ölçümleri yapılmıştır ve yapılan radyolojik incelemeler ile hastaların vertebral kompresyon kırık dereceleri gruplandırılmıştır. Çalışma sonucunda KMY ölçümleri tip 1 DM' li hastalarda düşük saptanmıştır ve spinal Z skor ölçümleri tip 1

DM' li grupta belirgin olarak -1' in altında saptanmıştır. Çalışmada vertebral kompresyon kırığı oranı tip 1 DM' li hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (106). Hothersall EJ ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yapmış oldukları çalışmada ulusal veri tabanından 20-84 yaş aralığındaki tip 1 DM ve tip 2 DM hastaları belirlenerek takibe alınmıştır. 2005-2007 tarihlerinde 2 yıllık süre ile bu hastalar takip edilerek kalça kırığı nedenli hastaneye yatış olan vakalar, diyabetik olmayan vakalar ile kıyaslanıyor. Çalışma sonucunda araştırmacılar kalça kırığı insidans risk oranını önceki çalışmalar kadar olmasa da tip 1 DM' li hastalarda belirgin olarak yüksek saptamışlardır (128). Yine Miao J ve arkadaşları İsveç'te 1975-1998 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada 31 yaşından önce hastaneye yatışı olan 24,605 (12,551 erkek-12,054 kadın) tip 1 diyabetes mellituslu hastayı kalça kırığı açısından takip etmişlerdir. Yapılan bu kohort çalışmasının sonuçlarına göre kalça kırığı riskinin tip 1 DM' li hastalarda daha yüksek olduğu ve kalça kırığı yanında yüksek oranda diyabet komplikasyonlarının varlığı saptanmıştır. Araştırmacılar kalça kırığı ve diyabetik komplikasyonların birlikteliğinin yüksek olması sebebiyle iyi metabolik kontrolün kırık riskini azaltabileceğini düşünmüşlerdir (129). Yine Ahmed LA ve arkadaşlarının 1994-2001 yılları arasında yapmış oldukları gözlemsel çalışmaya göre 27.159 kişi takibe alınmıştır. Çalışma ile vertebra dışı kırık riskine diyabet tipi, diyabet süresi ve diğer ilişkili olabilecek faktörlerin etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 1249 vertebra kırığı vakası tespit edilmiştir ve 455 kırık vakasının diyabetes mellitus tanılı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada diyabet tipi olarak tip 1 DM' li erkeklerde tüm vertebra dışı kırık riski ve kalça kırığı riski yüksek saptanmıştır. Kadınlarda ise hem tip 1 hem tip 2 DM' li hastalarda kalça kırığı riski tip 1 DM' lilerde daha yüksek olmak üzere artmış saptanmıştır. Çalışmada hastalık süresi ile ilişki saptanmamıştır (130).

Nicodemus KK ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada diyabet tanılı olan postmenopozal kadınlar ile diyabet tanısı olmayan postmenopozal kadınlar kıyaslanıyor. 11 yıl boyunca belirlenen 32,089 hasta takibe alınmıştır ve hastaların kırık riskleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda diyabet tanısı olan hastaların diyabet tanısı olmayanlara göre daha çok kırık geçirdiğini ve daha fazla kırık riskine sahip oldukları saptanmıştır. Diyabetli grup içinde de yapılan incelemede en fazla kırık riskine tip 1 DM' li hastaların sahip olduğu saptanmıştır (131). Literatürde hemoglobin düzeyinin kırık riski üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Looker AC'nin yapmış

olduğu çalışmada kırık riski ile hemogloblin düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2122 kişi takip edilerek ve 239 kalça kırığı vakası tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda hem düşük hem de yüksek hemogloblin değerleri kalça kırığı riski ile ilişkili bulunmuştur (132). Leanza G ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma hiç kırığı olmayan, 1 kırığı olan, 2 ve üstü kırığı olan tip 1 DM' li hastaları gruplandırarak kırık ile ilişkili faktörleri incelemişlerdir. Çalışma sonucuna göre kırık 2 ve üstü olan hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) değerinin kırık olan gruplarda daha düşük olduğu hatta 2 ve üstü kırık olan grupta diğer 2 gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (133).

Bizim alışma sonuçlarımızın da literatürle benzer olduğu gözlenmiştir. Tip 1 DM' li hastalarımızın FRAX hesaplaması ile 10 yıllık kırık riskleri hesaplanmıştır ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre Miao J ve arkadaşlarının çalışma sonucuna benzer olarak komplikasyon olan tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riski daha yüksek saptanmıştır. Ahmed LA ve arkadaşlarının çalışma sonucuna benzer olarak hastalık süresi ile kırık riski arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarında hemogloblin değerini düşük olan tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riski daha yüksek saptanmıştır ve Looker AC' nin çalışma sonucuna benzer olduğu gözlenmiştir. Yine alışma sonuçlarımız Leanza ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonuçlarıyla uyumlu olup yaş ile kalça kırığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve bizim çalışmamızda da hastaların GFR değerini azaldıkça kırık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların GFR değerini 60 ml/dk üzerinde olsa da GFR değerini azaldıkça kırık riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca alışmamızda literatürle uyumlu olarak L1-L4 Z skor değerleri azaldıkça kalça kırığı riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre FRAX 10 yıllık beklenen majör osteoporotik kırık riski ve FRAX 10 yıllık beklenen kalça kırığı riski tip 1 DM' li hastalarımızda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizine göre de kronik komplikasyonu olanlarda, VKİ düşük olanlarda ve günlük kalsiyum alımı yetersiz olanlarda beklenen kalça kırığı riski anlamlı olarak artmaktadır (OR: 15,76; OR: 1,49 ve OR: 1,007).

Sonuç olarak; çalışmamıza dahil edilen tip 1 DM' li hastaların DEXA ile kemik mineral yoğunlukları ölçüldü ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza

göre KMY dūşüklük oranının diğer çalışmalarla benzer olduğu saptanmıştır. Araştırmamıza göre tip 1 DM' li hastalarda kontrol grubuna göre KMY ölçümleri daha dūřük saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımızdan elde ettiğimiz verilerimizin çođu literatür ile benzerlik göstermektedir. Tip 1 DM' li hastalarda sıklıkla saptanan KMY dūřüklüđünün kırık riskine olan etkisi halen araştırma konusudur. Bu nedenle riskli olan tip 1 DM' li hastalarda en etkin yöntem hastaların uygun takip ve tedaviyle kırıkların önlenmesidir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Hasta sayısının az olması, merkezimizde uygun cihaz bulunmayışı nedeniyle kemik yapım-yıkım belirteçlerinin hepsinin bakılamayışı ve laktoz intoleransı tespiti için gerekli testlerin yapılamayışı bunlardan bazılarıdır. Tip 1 DM' ye bağlı osteoporozun mekanizmalarının net olarak anlaşılabilmesi, uygun takip ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha fazla hasta sayılarının olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu dūřünölmüřtür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Bizim çalışmamızda tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçümleri düşük saptanmıştır. Tip 1 DM' li ve kontrol grubu arasında yapılan araştırmada tip 1 DM' li hastalarda KMY ölçüm sonuçları daha düşük saptanmıştır.
- 2) Elde ettiğimiz sonuçlara göre tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riskinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- 3) Tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riskinin hemoglobin düzeyi ve GFR ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- 4) Tip 1 DM' li hastalarda majör osteoporotik kırık riskinin D vitamini ve GFR ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- 5) Laktoz intoleransı olan ve diyabet hastalığına bağlı komplikasyon gelişmiş olan tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.
- 6) L1-L4 Z skor ölçüm sonuçlarının -2' nin altında olan tip 1 DM' li hastalarda kalça kırığı riski anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.
- 7) D vitamini düzeyi daha düşük olan tip 1 DM' li hastalarda L1-L4 Z skor ölçüm sonuçları anlamlı olarak daha fazla -2' nin altında saptanmıştır.
- 8) L1-L4 Z skor ölçüm sonuçlarının günlük kalsiyum alım miktarı ve D vitamini düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- 9) L1-L4 Z skor ölçüm sonuçlarının hemoglobin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
- 10) Çalışma sonuçlarımıza göre tip 1 DM' li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık riski daha yüksek saptanmıştır.
- 11) Tip 1 DM' li hastalarda kontrollere göre günlük kalsiyum alımı daha düşük saptanmıştır.
- 12) Tip 1 DM' li hastalarda kontrollere göre laktoz intoleransı daha fazla bulunmuştur.
- 13) Tip 1 DM' li hastalarda kontrollere göre GFR (ml/dk) daha düşük saptanmıştır.
- 14) Tip 1 DM' li hastalarda VKİ daha düşük saptanmıştır.

Çalışma sonucuna göre tip 1 DM' li hastalarında KMY düşüklüğünün olduğu ve bu hastalarda kırık riskinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Tip 1 DM' li hastaların osteoporoz açısından da takip edilmesi, hastalarda kırık riskini azaltmak için ek risk faktörlerinin tedavi edilmesi, uygun D vitamini replasmanı ve yeterli kalsiyum alımının sağlanmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.



KAYNAKÇA

- 1) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82.
- 2) Kimber M, Simmons, Aaron W Michels. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes* 2015 April 15; 6(3): 380-390.
- 3) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23:857–866.
- 4) Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J Worldwide increase in incidence of Type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42: 1395-1403.
- 5) Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia*. 2002;45:605–622.
- 6) Rothwell PM, Gutnikov SA, McKinney PA, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Neu A. Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. European Diabetes Study Group. *BMJ*. 1999;319:887–888.
- 7) Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428-1436.
- 8) Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:857-864.
- 9) Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996; 45:926-933.
- 10) Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1

diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1128-1134.

11) Piepkorn B, Kann P, Forst T et al. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. 1997; 29:584-591.

12) Tuominen JT, Puukka P, Impriraara O et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type II diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196-1200.

13) Göksoy T. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. *Aktüel Tıp Derg* 1996;1(5):355-360.

14) Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726.

15) Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23:2239.

16) Faulkner KG: Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27(1):81-89.

17) Akpolat V. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(3): 216-220.

18) Julio C, Voltarelli MD, PhD; Carlos E. B. Couri, MD, PhD; Ana B. P. L. Stracieri, MD, PhD; et al, Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus, *JAMA*. 2007;297(14):1568-1576.

19) Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2017; 7(2): 117-119.

20) Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 2016;7(1):1-7.

- 21) Barker LF. The study of the internal secretions: An introduction. *Endocrinology* 1917;1(1):1–4.
- 22) Schadowaldt. The History of Diabetes mellitus. In Von Engelhardt D. *Diabetes: Its medical and cultural history*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. pp. 306–319, 350-358, 411-426.
- 23) Medvei VC. Story of Insulin. In; *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. New York: Parthenon Publishing, New York, 1993. P:2449-256.
- 24) Medvei VC. Chronological tables. In; *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. New York: Parthenon Publishing, New York, 1993. P495,1993.
- 25) International Diabetes Federation. *The Global Picture. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*, 2015:50-65.
- 26) *Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility*. Geneva, World Health Organization, WHO Press, 2014.
- 27) WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. 2013 joint child malnutrition estimates – levels and trends (<http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2013/en/>, accessed 5 November 2014).
- 28) Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310:427.
- 29) Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ* 2018; 360:j5295.
- 30) Felner EI, Klitz W, Ham M et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.

- 31) Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
- 32) Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
- 33) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.
- 34) Dabelea D, Rewers A, Stafford JM et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014;133:p938–945.
- 35) Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004;164:1925–1931.
- 36) Diabetes care Classification and diagnosis of diabetes 2016; 39 (suppl. 1):p.13-22.
- 37) American Diabetes Association. Diabetes care, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus, 2014 Jan;37(Supplement 1) p.85.
- 38) Altınova A, Aktürk M, Baloş Törüner F, Arslan M. Tip 1 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007;27(2):220-3.
- 39) Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet.* 2000;355(9207):873-6. Erratum in: *Lancet* 2000;356(9242):1690.
- 40) Hirschhorn JN. Genetic epidemiology of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):87-100.
- 41) Cruz TD, Valdes AM, Santiago A et al. (2004) DPB1 alleles are associated with type 1 diabetes susceptibility in multiple ethnic groups. *Diabetes*, 53, 2158–2163.

- 42) Nejentsev S, Howson JM, Walker NM et al. (2007) Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*, 450, 887–892.
- 43) Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatric Clinics North of America* 2005; 52: 1553-78.
- 44) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371:130.
- 45) Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; 85:291.
- 46) Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia* 1995; 38:975.
- 47) Pugliese A, Zeller M, Fernandez A et al. (1997) The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet*, 15, 293–297.
- 48) Mein CA, Esposito L, Dunn MG et al. (1998) A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet*, 19, 297–300.
- 49) Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, et al. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114:589.
- 50) Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes* 1998;47(4):566-9.
- 51) Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:17040.
- 52) Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1698.

- 53) Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses--some recent developments. *Diabetologia* 1993; 36:687.
- 54) Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44:652.
- 55) Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42:51.
- 56) Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health*. 2001 Jun;37(3):305-8.
- 57) Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:1150.
- 58) Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27:1399.
- 59) American Diabetes Association. Diabetes care, Classification and Diagnosis of diabetes mellitus. 2019;42(Supplement 1) s 13-28.
- 60) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327.
- 61) Cooke DW, Plotnick LP. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427-49.
- 62) Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med 1998; 128:517.

63) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve izlem Kılavuzu 2019. S.89-91.

64) American Diabetes Association. Diabetes care, Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018;41(Supplement 1) p.73-85.

65) American Diabetes Association. Diabetes care, Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization. 2015;38(Supplement 1) p.20-30.

66) Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Diabetes Care 1988; 11:567.

67) American Diabetes Association, Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018;41(Supplement 1) p38-50.

68) Jones TW, ISPAD Hypoglycemia Guidelines Writing Group. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19:354.

69) Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Tamborlane W, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1954.

70) Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2014; 15 Suppl 20:180.

71) Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. J Pediatr 2013; 162:330.

- 72) Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;(Suppl 12):118–133.
- 73) Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, et al. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr* 2011; 158:9.
- 74) Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr* 2010; 156:180.
- 75) Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; 119:178.
- 76) Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50(12):2842–9.
- 77) Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1735-53.
- 78) Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
- 79) Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (12):195-203.
- 80) Larsen J, Brekke M, Sandvik L, et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 51:2637-41, 2002.
- 81) Eryavuz M. Osteoporöz. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2002; 1(2): 1-10.

- 82) Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
- 83) Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey E.V., Jönsson B. and Kanis J.A. (2013). Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*, 8, 137.
- 84) Tuzun S, Eskiyurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3) :949-55.
- 85) Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2622.
- 86) Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM. and Selby P. (2013). Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*, 75, 392–396.
- 87) Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164:1113.
- 88) Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from UK, *Osteoporos Int*. 2008; 19; 385-397.
- 89) Sindel D. and Gula G. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2015, 21, 23-9.
- 90) Raisz LG. Screening for Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2005, 353(2), 164–171.
- 91) Altınova A, Yetkin İ. Diabetes Mellitus ve Osteoporoz. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:96-99.

- 92) Zhukouskaya V et al. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice. Italian Society of Endocrinology (SIE) 2015 September;38(9):941-50.
- 93) Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ, Baim S, Favus MJ, Khosla S. et. al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporosis International 2008;19:449-58.
- 94) Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS. et al. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. The journal of diabetic complications 1990; 227:325-327.
- 95) Sözen T, Başaran NÇ, Tınazlı M, Özışık L et al. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. European Journal of Rheumatology 2018 Dec; 5(4): 258–265.
- 96) Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of Bone Fragility in Patients with Diabetes. Calcif Tissue International 2017;100:122-132.
- 97) 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;14:525- 8.
- 98) Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaef JP, Brichardl S, de Nayer P, Buysschaert M. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. Diabetes Metabolism 2006;32:453 –8.
- 99) Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Horm Res 2002;58:266-72.
- 100) Camurdan MO, Ciaz P, Bideci A, Demirel F. Role of hemoglobin A(1c), duration and puberty on bone mineral density in diabetic children. Pediatrics International 2007;49(5):645-51.
- 101) Hamilton EJ, Rakic V. et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes. Journal compilation 2009 Diabetes UK Diabetic Medicine, 26, 45–52.

- 102) Heilman K, Zilmer M, Zilmer K. et al. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2009;27(5):598-604.
- 103) Dayem Soha M, El-Shehaby A et al. Bone density, body composition and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 2011;71:387-393.
- 104) Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* 2011 34 2186–2191.
- 105) Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Osteoporosis* 2013 volume 2013 Article ID 397814.
- 106) Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1635–40.
- 107) Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P et al. Skeletal Status, Body Composition, and Glycaemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research* Volume 2018, 14 pages.
- 108) Pascual J, Argente J, Lopez MB, Munoz M et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcified Tissue International* 1998; January;62:31-35.
- 109) Ingberg CM, Palmer M, Aman J, et al. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 2004 255 392–398.
- 110) Bridges MJ, Mochhala SH. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetologica* 2005 June;42(2):82-6.
- 111) Mosso C, Hodgson MI, Ortiz T, Reyes ML. Bone mineral density in young Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:731-6.

- 112) Jung Gi Roh, Jong Seo Yoon, Kyu Jung Park et al. Evaluation of bone mineral status in prepuberal children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Annals of Pediatric Endocrinology Metabolism* 2018;23:136-140.
- 113) Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP et al. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003 26 2365–2369.
- 114) Hadjidakis D.J, Raptis A.E et al. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *Journal of Diabetes and its Complication*, 2006 Sept-Oct;20(5):302-7.
- 115) Vina Simon E, Lozano G, Armada Maresca MI et al. Bone mineral density in type 1 diabetes mellitus. *Anales espanoles de pediatria*, 2000 June;52(6):507-15.
- 116) Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 1997 Dec;14(12):1038-43.
- 117) Rozadilla A, Nolla JM et al. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine*, 01 Jan 2000, 67(3):215-218.
- 118) Shah V, Sippl R et al. Trabecular bone quality is lower in adults with type 1 diabetes and is negatively associated with insulin resistance. *Osteoporos Int*. 2018 March; 29(3): 733–739.
- 119) Imura H, Seino Y, Ishida H. Osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in diabetes mellitus. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*. 1985 December;31 Supplement:S27-32.
- 120) Wierzbicka E, Szalecki M et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in Polish adolescents with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinologica*. 2016 December;41(4):445-55.
- 121) Cerrahoğlu L, Duruöz MT, Postmenopozal Kadınlarda Diyetle Kalsiyum Alımı ile Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki. *Osteoporoz Dünyasından*, 2002 (4): 173-177.

- 122) Michaelsson K, Bergstrom R et al. A high dietary calcium intake is needed for a positive effect on bone density in Swedish postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997;7(2):155-161.
- 123) Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010 23:697–707.
- 124) Hodges JK, Cao S et al. Lactose Intolerance and Bone Health: The Challenge of Ensuring Adequate Calcium Intake. *Nutrients*. 2019 Apr; 11(4): 718.
- 125) Laaksonen MM, Impivaara O et al. Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood. *Bone*. 2009 May;44(5):1003-9.
- 126) Enattah NS, Sulkava R et al. Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age. *Journal of the American Geriatric Society*. 2005 Jan;53(1):79-82.
- 127) Honkanen R, Pulkkinen P, Jarvinen R, Kröger H et al. Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women. *Bone*. 1996;19:23–28.
- 128) Hothersall EJ, Livingstone SJ, et al. Contemporary Risk of Hip Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes: A National Registry Study From Scotland. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014;29(5):1054-60.
- 129) Miao J, Brismar K, Nyren O, et al. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a populationbased cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 28:2850–2855.
- 130) Ahmed LA, Joakimsen RM et al. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporosis International* 2006;17(4):495-500.
- 131) Nicodemus KK, Folsom AR Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24:1192–1197.

132) Looker AC. Hemoglobin and hip fracture risk in older non-Hispanic white adults. *Osteoporos International* 2014 October;25(10):2389-98.

133) Leanza G, Maddaloni E et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone*. 2019 August;125:194-199.

