

NIDDM'lu erkek hastalarda dolaşımdaki kemik metabolizma belirteçleri ve kemik mineral dansitesi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Correlation between the bone mineral density and the circulating bone metabolism markers in niddm male patients

Aysun TOKER*, Şebnem CİĞERLİ*, Nezaket EREN*, Fatma TURGAY*, Banu KURAN**

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Laboratuvarı

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda diabetin kemik metabolizması üzerindeki etki yada etkilerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Alkali fosfataz (ALP), Osteokalsin (OC) gibi kemik yapım belirteçleri ile Ca, P, Mg, PTH, D vitamini gibi kemik metabolizmasını yakından ilgilendiren biyokimyasal parametreleri seçtik. Çalışma grubunda her hastada; insülin ve C peptid seviyelerini belirledik. Ayrıca her hastaya Kemik Mineral Dansitesi (BMD) yapıldı ve kemik ölçümleri değerleri Bone Minerale Content (BMC) (gr/cm^2), T skor, Z skor olarak ifade edildi. Çalışma grubumuz 42-83 yaş arası erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmamıza kadın diabetik hastalar, cinsiyet farklılığının ortaya çıkarabileceği değişiklikleri bertaraf etmek için alınmadı. Kontrol grubumuz ise aynı yaş grubundaki sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. NIDDM erkek hastalarını 24 saatlik idrar protein seviyelerine göre 2 gruba ayırdık. 36 normoalbuminürik diabetik erkek, 24 mikroalbuminürik diabetik erkek ve 20 kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diabetik hasta grubu arasında OC, BMC, T skor, Z skor seviyeleri açısından fark saptanmadı (Tablo 2). Diabetik hasta gruplarında OC seviyelerini kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak bulduk (Tablo 2). Bu tespitimiz literatür bilgileri ile gelişmektedir. BMC, T skor seviyelerinde; gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptamadık. Sadece, Z skor değerinde mikroalbuminürik ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit ettik ($p < 0.05$). Bu farklılığı, Z skor değerlendirmesi sırasında ülkemiz normallerinin kullanılmamasından dolayı dikkate almamayı uygun gördük. Grupların tümü birarada değerlendirildiğinde; OC seviyelerinin glukoz, Hb A1c, Ca, Mg, P, D vitamini, PTH, insülin ve BMD parametrelerinden etkilenmediğini saptadık.

Sonuç: Çalışmamızda diabetik ve kontrol grubu arasında kemik dansitometre parametreleri açısından fark saptamadık. Yani osteoporozun veya osteopeninin Tip 2 DM'un bir komplikasyonu olmadığını söyleyebiliriz. OC seviyelerini literatür bilgilerine zıt olarak diabetik grupta artmış olarak tespit ettik. Diabetik hastalarda kemik metabolizmasını ortaya koyabilecek daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle çalışmaların IGF-1 ve interlökinler gibi büyüme faktörleri ile yapılması patogenetik mekanizmaları daha iyi anlamamıza yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Osteokalsin, Kemik Mineral Dansitesi, Kemik Mineral İçeriği, İnsüline Bağımlı Olmayan Diabet

SUMMARY

Objective: In this study we aimed to find the effect or effects of diabetes on the bone metabolism.

Study Design: We chose the bone formation markers like ALP, OC and biochemical parameters that are closely related to bone metabolism like Ca, P, Mg, PTH, vit D. We measured the insulin and C peptid levels in all patients in the study group and also BMD is performed for all patients and bone measurement values are defined as BMC (gr/cm^2), T score and Zscore. Our study group was performed by male patients aged between 42-83. Diabetic female patients were not included in our study because of the possible differentiations that could be caused by sex differences. We divided the NIDDM male patients into 2 groups according to their 24 hours urine protein levels. Our control group is performed by the same aged volunteers. According to this, we had a 36 normoalbuminuric diabetic male group, a 24 microalbuminuric male group and 20 healthy male control group.

Results: We did not find any difference in OC, BMC, T score and Zscore between normoalbuminuric and microalbuminuric diabetic patients groups (Table 2). OC levels were found to be higher in diabetic patient groups when compared with control group. This is statistically in contradiction to literature. We did not find any difference in BMC and Tscore levels between the groups. Only in Z score levels, we found statistically meaningful results between microalbuminuric group and control group ($p < 0.05$). We did not give importance to this because our country's normals are not used in Z score measuring. When all the groups are studied together, we found that OC levels were not effected from glucose, Hb A1c, Ca, Mg, P, vit D, PTH, insulin and BMD parameters in our study.

Conclusions: In our study; we did not find any difference in bone densitometry parameters between diabetic and control groups. That means, we can speculate that osteoporosis or osteopenia are not complications type 2 DM. We found the OC levels to be higher in diabetic group in contribution to literature. More extensive studies are needed to show the bone metabolism in diabetic patients. We think that, performing studies with growth factors like IGF-1 and interleukins will help us to better understand the pathogenetic mechanisms.

Key Words: Osteocalcine, Bone Mineral Density, Bone Mineral Content, NIDDM

Yazışma Adresi:

Aysun TOKER
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı
Tel: (0212) 231 22 09/1690

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM)'da kemik ve mineral metabolizmasının değiştiğine ilişkin pek çok yayın mevcuttur. Kemik kaybı insülin bağımlı

diabet hastalarında (IDDM) azalmış bulunmuştur. Bu azalma özellikle tanı konulduktan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde belirgindir. Fakat insüline bağımlı olmayan diabet hastalarında (NIDDM) iskelet kitlesinin azalmış, normal, artmış olduğuna dair bulgular mevcuttur, bu konuda bir ortak kanı mevcut değildir. Alkalin fosfataz (ALP), üriner hidroksi prolin gibi kemik metabolizmasının belirteçleri, kemik dışındaki diğer dokulardan da kaynaklanabildikleri için spesifik değildir. Bunun yanısıra; ALP'nin karaciğer ve intestinal izoenzimleri özel diabet vakalarında enzim aktivitesinde değişikliklere katkıda bulunuyor olabilir. DM'daki metabolik bozuklukların kemik metabolizmasını nasıl etkilediği henüz anlaşılamamıştır. Bununla beraber; adrenal hiperfonksiyon, P ve Mg eksikliği, artmış plazma prostaglandinleri, azalmış somatomedin seviyeleri, aktif D vitamininin bozulmuş yapımı yanında, insülin yetmezliği ve hipergliseminin diabetteki kemik metabolizmasındaki değişikliklerin nedenleri olduğu ileri sürülmektedir (1). Bir diğer faktör olarak da tip 2 diabetle sık olarak birlikte bulunan obezite; kemik metabolizmasını değiştirir, kalsiyum metabolizmasını ve östrojen metabolizmasını etkiler (2-3). Osteokalsin (OC, Bone-Gla protein olarak da adlandırılır), osteoblastların spesifik bir ürünüdür ve dolaşımdaki seviyeleri kemik turnover oranlarını yüksek sensitivite ile yansıtmaktadır (4,5) ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde diğer parametrelere göre daha avantajlı olduğu açıktır. Osteokalsin, kemikte en bol bulunan ve kollajen dışı proteinlerin en kesin olarak karakterize edilendir (6,7). Sentezi 1,25(OH)₂D vitamini tarafından stimüle edilir. Dolaşımdaki OC seviyeleri osteoblastlar tarafından yapılan protein sentezini ve kemik formasyonunu yansıtır. OC, sadece mineralize olan dokularda bulunur. Aktive olmuş osteoblastlardan sentezlenip salgılandıktan sonra, yaklaşık %60-90'luk bir kısmı ekstraselüler matrikse girer. Kalan %15-30'luk bir kısmı dolaşıma salınır ve hızla karaciğer ve böbrekler tarafından yıkıma uğrar (8).

OC seviyeleri, yaş, cinsiyet ve sirkadyen ritimden etkilenir. OC seviyeleri, çocuklarda

yüksektir. Özellikle hızlı gelişme dönemlerinde en yüksek seviyeler gözlenir. Bu dönemlerde erişkinlerdeki seviyelerden daha yüksektir. Erkeklerde; özellikle hızlı büyüme atağının olduğu adölesan dönemde, daha yüksek OC seviyeleri görülür. Yaşın ilerlemesi ile birlikte artmış, azalmış ve değişmemiş OC seviyeleri bildirilmiştir. Bu muhtemelen OC konsantrasyonlarında böbrek fonksiyonlarının etkisi ve immünoasaylerdeki spesifite, sensitivite değişikliklerine bağlıdır. Gece OC seviyeleri pik yapar ve sabah en düşük düzeylere iner (9).

Osteoporoz nedeni olarak; DM dahil olmak üzere pek çok durum tanımlanmıştır. 1948 yılında Albright ve Reifenstein, diabetden etkilenen kişilerde düşük mineral dansitesi ve kırık için temel riski bildirdiler. İlerleyen yıllarda, pek çok araştırmacı hem radyografik hem de fotonik teknikleri kullanarak, diabetik vakalarda kemik mineralizasyonunun değişikliklerini tanımladılar. Tip 2 DM'da bazı araştırmacılar düşük mineral dansitesini (1, 10), bazıları normal, bazıları ise normal gruba göre daha yüksek (11) seviyeler bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda NIDDM'lu erkek hastalarında serum osteokalsin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP gibi kemik metabolizma belirteçleri ile BMD (Bone mineral density) arasındaki ilişkiye baktık. Bizim NIDDM'lu hasta grubumuzdaki kemik kitlesini ve biyokimyasal markerların kemik kitlesi açısından değerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza; 60 erkek NIDDM hastası dahil edildi. Kadın NIDDM hastaları; kemik mineral içeriğinin değerlendirilmesinde seks hormonlarının etkisini bertaraf etmek için çalışma dışı bırakıldı. Böbrek disfonksiyonu olan hastalar olası renal osteodistrofinin ve hormon atılımında retardasyon etkisi olabileceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hiçbiri kalsiyum desteği veya vitamin D ve K gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar almıyorlardı. Malignite, tirotoksikozis, hiperkortikoidizm (endojen veya iatrojenik), hiperparatiroidizm gibi hastalığı

olanlar veya steroid, tiroid hormonu, diüretik, tiazidler içerir. Antihipertansif ajan kullananlar, antimitotik, heparin ve antikonvülzan kullanan hastalar kemik metabolizması üzerinde etkileri olabileceği nedeniyle çalışmaya alınmadı.

NIDDM hasta grubu Şişli Etfal Hastanesi Biyokimya Polikliniğine başvuran takipli DM hastalarından seçilmiştir. DM tanısı Amerikan Diabet Birliğinin tanı kriterleri esas alınarak açlık kan şekeri ölçümlerine ve ihtiyaç olduğunda yapılan OGTT sonuçlarına göre konulmuştur. Kontrol grubu yine polikliniğimize başvuran sağlıklı erkek hastalardan seçilmiştir.

Hastalarımızı 24 saatlik idrar protein düzeylerine göre 2 gruba ayırdık.

Grup 1: Normoalbuminürik NIDDM hastaları (0-29 mg/ 24saat) (n=36)

Grup 2: Mikroalbuminürik NIDDM hastaları (30-295mg/24saat) (n=26)

Grup 3: Kontrol grubu (sağlıklı bireyler) (n=20)

Hastaların kan örnekleri en az 8-10 saatlik açlığı takiben sabah saat 8.30-10.30 saatleri arasında alındı. Özellikle OC düzeyleri sirkadyen ritim gösterdiği için serum örnekleri aynı saatlerde toplandı. Hastaların kilo, boy ölçümleri yapıldı, BMİ hesaplandı. Sigara, alkol kullanımları, diabet süreleri, tedavi şekilleri sorgulandı.

Glukoz, kreatinin, ALP, kalsiyum, fosfor, magnezyum ölçümleri BM/Hitachi747 otoanalizöründe Boehringer Mannheim kitleri ile yapıldı. Hb A1c, mikroalbumin ölçümleri ise BM/Hitachi 912 otoanalizöründe Boehringer Mannheim'ın Hb A1c, mikroalbumin kitleri kullanılarak immünojenik yöntemle yapıldı. İnsülin, C peptid, PTH, D vitamini Liaison immünoasay cihazında Dia-Sorin kitleri kullanarak Chemiluminescent İmmünoasay yöntemle çalışıldı. OC ölçümü Liaison immünoasay analizöründe Nichols firmasına ait kitler kullanılarak yapıldı. Normal kişilerdeki dolaşımdaki OC seviyeleri, metodlar ve laboratuvarlar arasında farklılık göstermektedir. Normal kişilerdeki ortalama değerler 3-27ng/ml'dir. Bu farklılık antiserumların spesifitesine ve sensitivitesine, OC kalibratörlerinin saflık, güç ve immünoaktivitesine ve değişik analitik faktörlere bağlıdır.

Metodlar arası farklılığın bir diğer önemli yönü ise; kalsiyum iyon konsantrasyonuna bağlılık yada ondan bağımsızlıktır. -karboksi-glutamil rezidülerine kalsiyum bağlanması OC'de konformasyonel değişikliklere neden olur. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için bazı ölçümlere EDTA sıklıkla eklenmesine rağmen diğerleri kalsiyum ilavesine ihtiyaç duyarlar. Dolaşımdaki OC heterojenitesi, ölçümler arası farklılığa katkıda bulunur (102). Kitin belirttiği referans aralığı; erkekler için 1.1-7.2 ng/ml ve pre-menopozal kadınlar için 0.5-7.0 ng/ml'dir.

Kemik Mineral Dansitesinin Ölçülmesi: Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde, DEXA Lunar DPX-IQ cihazı ile hastaların kemik dansitometresi ölçüldü. Sonuçlar, BMC (birim alandaki kemik mineral miktarı: gr/cm²), T-skor (30 yaşındaki kişilerin gözlenen ortalama değerlerinin SD), Z-skor (aynı yaş ve cinsiyetdeki kişilerin gözlenen ortalama değerlerinin SD) olarak ifade edildi.

Bulguların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler: Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı kullanıldı. Karşılıklı kıyaslamalarda, Anova, Dunnett t (2-sided), Bonferroni ve Pearson Chi-Square korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyonlar için tek yönlü varyans analizi yapıldı.

BULGULAR

36 kişilik Normoalbuminürik hasta grubunda; hastaların yaşları 59.67±9.87 hesaplanan BMİ (body mass index: vücut kitle indeksi) 27.15±3.766 olarak, 24 kişilik mikroalbuminürik hastaların yaşları 63.92±11.15, BMİ 27.75±3.87 olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda; 20 erkek hasta bulunmaktadır. Yaşları 57.90±8.46 olarak, BMİ 27.52±2.59 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş, BMİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışılan biokimyasal ve dansitometrik parametrelerin gruplara göre dağılımları aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gruplara göre tüm parametrelerin değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Normoalbuminürik diabetikler (n=36)(min-max) (ort SD)	Mikroalbuminürik diabetikler (n=24)	Kontrol grubu (n= 18)
Glukoz(mg/dl)	69-230 (144,88±39,8)	94-405 (149,75±6,73)	84-114 (92,2±6,64)
Hb A1c	5,21-13,35 (6,75±1,46)	5,24-12,35 (6,99±1,46)	5,2-5,9 (5,52±0,16)
Kalsiyum	8,40-10,90 (9,51±0,59)	8,60-10,40 (9,39±0,39)	8,40-11,20 (8,57±0,78)
Magnezyum	1,65-2,44 (2,05±0,16)	1,75-5,70 (2,20±0,75)	1,71-3,51 (2,14±0,43)
Fosfor	2,36-4,03 (3,30±0,44)	2,14-4,04 (3,37±0,47)	2,06-4,27 (3,26±0,54)
ALP	120-343 (190±45,83)	54-318 (167,29±65,91)	94-426 (205,0±77,66)
D vitamini	9,63-48,0 (22,97±9,35)	8,20-72,80 (23,97±16,84)	9,26-75,81 (29,0±16,30)
PTH	21,40-110,40 (52,56±23,27)	20,80-94,10 (46,88±19,10)	11,10-113,50 (52,49±23,18)
İnsülin	2,30-73,40 (14,79±14,75)	3,70-54,30 (12,80±10,76)	4,60-33,10 (11,93±8,82)
C peptid	0,10-5,69 (3,02±1,13)	0,99-5,05 (2,79±1,02)	1,10-8,76 (3,47±2,12)
OC	2,05-7,75 (4,29±1,52)	1,22-18,70 (4,56±3,39)	0,274-0,800 (0,49±0,17)
Gr/cm2	0,653-1,207 (0,940±0,14)	0,777-1,262 (0,972±0,138)	0,592-1,067 (0,923±0,110)
T skor	-3,200-1,100 (-0,988±1,086)	-2,300-1,500 (-0,733±1,047)	-3,700-0,000 (-1,130±0,856)
Z skor	-1,900-1,900 (-0,086±1,009)	-1,000-2,200 (0,333±0,852)	-2,300-0,800 (-0,355±0,722)

Tablo 2: Gruplar arasındaki analiz sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi

	Grup I-II p değeri	Grup I-III p değeri	Grup II-III p değeri
Diabet süresi	0,024	0,001	0,000
Glukoz	1,00	0,000	0,000
Hb A1c	1,00	0,003	0,001
OC	1,00	0,000	0,000
Z skor	0,243	0,862	0,041

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

İstatistiksel değerlendirme sonucunda; normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve kontrol grubu arasında kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALP, D vitamini, PTH, insülin, C peptid, BMC, T skor arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hasta grubunda; diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC, Z skor değerleri karşılaştırıldığında: yalnız diabet süresi açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 2).

Normoalbuminürik diabetik hasta grubu ve kontrol grubunun; diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC, Z skor değerleri karşılaştırıldığında: diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, Z skor değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla; p değerleri: 0.001, 0.000, 0.003, 0.000, 0.862) (Tablo 2).

Mikroalbuminürik diabetik hasta grubu ve kontrol grubunun; diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC, Z skor değerleri karşılaştırıldığında: diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC, Z skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Sırasıyla p değerleri: 0.000, 0.000, 0.001, 0.000, 0.041) (Tablo 2).

Pearson korelasyon analizine göre; normoalbuminürik diabetik hastalarda; OC ile Hb A1c, magnezyum ve BMİ arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon saptandı (sırasıyla: $r = -0,20$, $r = -0,31$, $r = -0,32$). OC ile ALP arasında

çok zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,39$). Aynı grubun BMC değerleri ile yaş ve kalsiyum seviyeleri arasında zayıf derecede negatif korelasyon saptandı (sırasıyla: $r = -0,25$, $r = -0,41$) (Tablo.3).

Mikroalbuminürik diabetik hastalarda; OC ile yaş, ALP, PTH arasında orta derecede pozitif korelasyon vardır (sırasıyla: $r = 0,42$, $r = 0,49$, $r = 0,67$). OC ile glukoz, Hb A1c, kalsiyum, insülin, C peptid, BMİ arasında zayıf derecede negatif korelasyon saptandı (sırasıyla: $r = -0,32$, $r = -0,33$, $r = -0,30$, $r = -0,24$, $r = -0,24$, $r = -0,44$). Aynı grubun BMC değerleri ile yaş, diabet süresi, kalsiyum, PTH arasında zayıf derecede negatif korelasyon saptandı (sırasıyla: $r = -0,56$, $r = -0,20$, $r = -0,32$, $r = -0,26$). BMC değerleri ile D vitamini ve BMİ düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır (sırasıyla: $r = 0,21$, $r = 0,41$) (Tablo.4).

Kontrol grubunda; OC ile magnezyum arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon vardır ($r = 0,21$). OC ile BMİ arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon vardır ($r = -0,22$). Aynı grubun BMC ile kalsiyum, PTH ve BMİ arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon vardır (sırasıyla: $r = 0,20$, $r = 0,21$, $r = 0,61$). BMC ile ALP arasında orta derecede negatif korelasyon vardır ($r = -0,44$) (Tablo 5).

Tablo 3: Normoalbuminürik diabetik hasta grubunda anlamlı korelasyon sonuçları

Normoalbuminürik diabetik hastalar	HbA1c	Mg	BMI	ALP	yaş	Ca
OC	r=0,20	r=0,31	r=0,32	r=0,39		
BMC					r=0,25	r=0,41

Tablo 4: Mikroalbuminürik diabetik hasta grubunda parametrelerin korelasyonu

Mikroalbuminürik diabetik hastalar	yaş	ALP	PTH	glukoz	Diabet süresi	D vit	Ca	İnsülin	C pep	BMI
OC	r=0,42	r=0,49	r=0,67	r=0,32			r=0,3	r=0,24	r=0,24	r=0,44
BMC	r=0,5		r=0,2		r=0,2	r=0,2	r=0,3			r=0,41

Tablo 5: Kontrol grubunda anlamlı korelasyon sonuçları

Kontrol grubu	Mg	BMI	Ca	PTH	ALP
OC	r=0,20	r=0,21			
BMC		r=0,61	r=0,20	r=0,21	r=0,44

TARTIŞMA

NIDDM hastalarındaki kemik kitlesi kaybının patogenetik mekanizmaları ve prevalansı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Fakat ırk, cinsiyet, yaş ve kemik mineral içeriğinin belirlenmesi için seçilen yer ve ölçüm metodlarındaki değişiklik, sonuçları birbirleri ile uyumsuz kılmaktadır.

Tip 2 diabetik hastalar ile kontrol grubunun kemik dansitesi karşılaştırıldığında; azalma, artma veya normal olduğuna dair yayınlar vardır, ancak literatürde bir fikirbirliğine varılamamıştır. Bununla beraber, Tip 1 DM 'da özellikle tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde, kemik kitlesinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (1). Gerçekte, nedeni tam olarak ortaya konmamış da olsa; diabette kemik döngüsünün azaldığı histolojik ve in vivo olarak ortaya konmuştur (12, 13).

Pedrazzoni, Çahatay, Montecucco, Pietschmann; NIDDM'lu hastalarda kemik yapım gös-

tergesi olan OC'nin seviyeleri azalmış olarak bildirilmiştir (14,15, 16,17).

Boullion R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabetik hastalarda osteoblastik fonksiyonun anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. İyi bir osteoblastik belirteç olan OC yaşla birlikte diabetin bütün tiplerinde azalmış olarak bulunmuştur (18).

Isaia G.C. ve arkadaşları post-menapozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada kemik dansitometresi ve biyokimyasal kemik turnover göstergelerine bakmışlardır. Değişik bölgelerden yaptıkları dansitometre ölçümleri sonucunda; lomber bölgede kontrol grubu ile diabetik hastalar arasında fark bulmamışlardır. Ancak, femoral bölgede Ward's üçgeni dışındaki diğer bölgelerde (boyun, trokanter, intertrokanterik bölge, total) diabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kemik mineral dansitesi ile karşılaşmışlardır. OC seviyelerinde ise kontrol grubu ile diabetik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.

Aynı grup osteoklastik gösterge olarak bilinen idrar kalsiyumu, idrar hidrokspirolin, telopeptidleri diabetik hastalarda artmış olarak saptamışlardır. BMD seviyelerinde lomber ve femoral bölgelerde diabetik hastalardaki bu değişik sonuçların varlığını kortikal kemiğin daha büyük oranlarda korunması olarak açıklamışlardır. Diabetik hastalarda görülen daha yüksek kemik dansitometre sonuçlarının, hiperinsülinizme bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sonuç olarak osteoporozun Tip 2 DM'un bir komplikasyonu olmadığı sonucuna varmışlardır (19).

Kiyoshi S. ve arkadaşları NIDDM'lu erkek hastalarda metakarpal BMD yapmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diabetik hastalarda belirgin daha düşük sonuçlar elde etmişlerdir. Metakarpal BMD sonuçlarını yaş, diabetin süresi, tedavi şekilleri ile ilişkisiz bulmuşlardır. Bununla beraber proliferatif retinopatili hastalarda belirgin düşük BMD sonuçları elde etmişlerdir. Aynı grup hastalarda yapılan vertebral kemik dansitometresi ölçümleri kontrol grubu ile kıyaslandığında diabetik hastalarda istatistiksel olarak farklı çıkmamıştır (20). Metakarpal mineral dansitesinin NIDDM koşullarında daha öncelikli azaldığını savunmuşlardır (21).

El Miedany Y.M. ve arkadaşları, post-menapozal kadın ve erkek NIDDM hastalarını içeren çalışmalarında; BMD seviyelerini kadın NIDDM hastalarında aynı yaş post-menapozal kadınlara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Kemik rezorpsiyon ve yapım belirteçleri kontrol grubunda diabetik kadın grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte erkek NIDDM grubunda kontrol grubuna kıyasla; BMD sonuçlarında, kemik rezorpsiyon ve yapım markırları düzeyleri arasında fark gösterilememiştir. Araştırmacılar cinsiyetler arasındaki bu farklılığı, hiperglisemili ve hiperinsülinemili obez kadınlarda daha çok olarak bildirilen androjenite ile açıklamışlardır (22).

Okazaki ve arkadaşları glisemik kontrolün kemik kaybindan koruyabileceğini düşünmüş-

lerdir (23). Tedavi öncesi serum OC seviyelerini düşük bulup, tedavi sonrası bu değerlerin yükseldiğini görmüşlerdir. OC ile diğer kemik turn-over markırları arasında farkın olmadığını saptamışlardır.

Pedrazzoni ve arkadaşları diabetik hastalarda OC düzeylerini düşük bulmuşlardır. OC seviyelerinin tedavi tipi (diet, OAD, insülin), PTH, kalsitonin ile ilişkili olduğunu ancak yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, BMİ, glukoz, Ca, P, glikolize hemoglobin ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır.

Biz çalışmamızda çalıştığımız üç grup arasında; diabet süresi, glukoz, Hb A1c, OC ve Z skor parametrelerinde anlamlı fark saptadık. Gruplar arasında; yaş, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALP, D vitamini, PTH, insülin, C peptid, BMİ, BMC, T skor parametrelerinde anlamlı fark bulmadık. OC seviyeleri normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diabet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Ancak OC seviyelerini diabetik gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak bulduk. Daha önce belirtilen literatür bilgileri ile uyumsuz bir sonuç elde ettik. BMC ve T skor değerlerini; diabetik hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu sonuçlar üzerinde konsensusa varılamamış olan Tip 2 DM hastalarındaki kemik dansitesi ile ilgili bir kısım literatür ile uyumlu idi. Z skor değerleri açısından; normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diabetik hasta grubu arasında ve normoalbuminürik ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulamadık. Yalnız, mikroalbuminürik diabetik hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptadık. Ne varki; kullandığımız dansitometri cihazı Z skor hesaplamalarını ülkemizde yaşayan ve Türk popülasyonu normallerine göre değil, ithal edildiği ülke normallerine göre yaptığı için Z skor değerlerinin bu farklılığını dikkate alınmamasını uygun bulduk.

Pedrazzoni ve arkadaşları kalsiyum, ALP seviyelerini NIDDM erkek hastalarda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. P, PTH seviyeleri erkek NIDDM

hastalarında daha düşük bulunmuştur. Kalsiyum seviyesinde bu ılımlı yükselme ve PTH düzeylerinin yetersiz supresyonu Hough ve Levy'nin yaptıkları çalışmalarda da desteklenmiştir (24, 25). PTH aktivitesindeki bu azalmanın kemik turn-over'ında azalttığı ve azalmış OC seviyelerine yol açtığı savunulmuştur. Ancak çalışmada iyonize kalsiyum seviyelerine bakılmamıştır. Kalsiyum düzeylerindeki bu azalmanın gerçek azalmayı yansıtmayabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Kiyoshi ve arkadaşları, NIDDM erkek hastalarındaki çalışmalarında; serum Ca, PTH seviyelerini diabetik hastalarda kontrol grubuna göre hafif fakat anlamlı olarak düşük, serum Mg'u iki grup arasında istatistiksel olarak farksız bulmuşlardır. Öte yandan aynı grup serum PTHrP (parat hormon ilişkili peptid) seviyelerini diabetik grupta kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulmuştur. İdrar kalsiyum seviyeleri her iki grup arasında farksız olarak bulunmuştur. Diabetik hastalarda kalsiyum homeostazisini sürdürmede PTHrP'nin PTH'dan daha fazla rol oynadığı speküle edilmiştir (21).

Çalışmamızda; PTH seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. PTH ile OC seviyeleri arasında yalnızca mikroalbuminürik diabetik hastalarda pozitif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır.

Nagasaka S. ve arkadaşları kontrollü diabet hastalarında kalsiyum düzeylerini değişmemiş, ancak P düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Glisemik kontrolün OC seviyelerini artırdığını tespit etmişlerdir (26).

El Miedany Y.M. ve arkadaşları erkek diabetik grup ve kontrol grubu arasında serum Ca, P seviyelerinin farksız, ALP seviyelerinin ise diabetik grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır (22).

Çalışmamızda Ca seviyeleri ile OC seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.11$). Bu bulgumuz yapılan çalışmalar ile uyumludur (14, 26).

Levy ve arkadaşları NIDDM kadın ve erkek hastalar ile kontrol grubu arasında P düzeyleri açısından fark saptamamışlardır (25).

Çalışmamızda; serum P düzeylerini gruplar arasında farklı bulmadık. P düzeylerinin OC seviyeleri üzerinde etkisiz olduğunu saptadık ($p=0,06$). Çalışmamızda; serum Mg seviyeleri ve OC seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit etmedik ($p=0,06$). Mg ve OC arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatür bilgisine rastlanmamıştır.

El Miedany Y.M. ve arkadaşları, kadın diabetik hastalarda insülin seviyeleri ve Z skor, T skor arasında korelasyon saptamışlardır. Erkek diabetiklerde ise insülin ve Z skor arasında korelasyon saptanmıştır (22). Çalışmamızda insülin ve dansitometre parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0,11$).

Çalışmamızda; C peptid seviyeleri ile OC ve BMC değerleri arasında anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. Bu ilişkileri ortaya koyan literatür bilgisine de rastlanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda; normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diabetik hastalar ile kontrol grubundaki olguların serum OC, Ca, Mg, ALP, P, D vitamini, PTH, insülin, C peptid gibi biyokimyasal parametreleri ile kemik dansitometre düzeylerini tespit ettik. Serum OC ve dansitometre ölçümleri ile Ca, Mg, ALP, P, D vitamini, PTH, insülin, C peptid ilişkisini araştırdık. OC düzeyleri açısından mikroalbuminürik ve normoalbuminürik diabetik hasta grubu arasında fark saptamazken OC seviyelerini kontrol grubuna göre diabetik hastalarda daha yüksek olarak tespit ettik. Kemik dansitometresi verilerinde ise; diabetik hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu bulgularla osteoporozun diabetin bir komplikasyonu olmadığı sonucuna ulaştık. BMC, T skor, Z skor değerlerinin OC seviyelerinden etkilenmediği sonucunu çıkardık.

KAYNAKLAR

1. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV (1976) Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *N Engl J Med* 294:241-245
2. Longcope C, Baker R, Johnston CC Jr (1986) Androgens and estrogens metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 37: 234-237
3. Anderson T, Mc Nair P, Fogh-Andersen N, Transbold I (1984) Calcium homeostasis in morbid obesity. *Min Electrol Metab* 10: 316-319
4. Delmas PD, Wahner HW, Mann KG, Riggs LB (1983) Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla protein. *J Lab Clin Med* 102: 470-476
5. Brown JP, Delmas PD, Maloval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ (1984) Serum bone Gla protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* I:1091-1093
6. Power, M.J., Fottrell, P.F. Osteocalcin: Diagnostic methods and clinical applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 28:287-335, 1991
7. Robey P.A., Termine, J.D.: Biochemical markers of metabolic bone disease. In: *Metabolic Bone Disease*. 2nd ed. L.V. Avioli, S.M. Krane, Eds., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1990, pp.244-263
8. Blumsohn A, Hannon RA, Fastell R. Biochemical assessment of skeletal activity. *Physical Med Rehab Clin North Am.* 1995; 6:483-505
9. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 2nd Edition: 1930-1973, 947-981. W.B. Saunders Company
10. Ishiyola H, Seino Y, Matsukara S, Ikeda M, Yawata M, Ymashita G, Ishizuka S, Imura H, (1985) Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (non insulin dependent) diabetes. *Metabolism* 34: 797-801
11. Mc Nair P, Hyldstrup L, Andersa T, Transbol I (1986) Why is BMC increased in morbidly obese subjects? *Calcif Tissue Int* 39 (s): a137 (obstr)
12. Hough S, Russell JE, Teitelbaum SL, Avioli LV (1982) Calcium homeostasis in chronic streptozocin-induced diabetes mellitus in the rat. *Am J Physiol* 242: E451-456
13. Hough S, Slatopolsky E, Avioli LV (1983) Hormonal alterations in experimental diabetes: role of a primary disturbance in calcium homeostasis. *Calcif Tissue Int* 35: 615-619
14. Pedrazzoni M, Ciotti C., Pioli G., Girasole G., Davoli L., Plummer E., Passeri M. Osteocalcin levels in Diabetic Subjects. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 331-36
15. Çahatay U., Akçay T., Hacibekiroğlu M., İlkova H., Telci A. Variations in serum osteocalcin levels in diabetic subjects. *Med. Sci. Res.* 1995; 23: 489-491
16. Montecucco C., Baldif F., Capordi R., Fortina A., Tomasini G., Caprotti M., Fratino P.: Serum osteocalcin (bone-gla protein) and bone mineral content in non-insulin dependent diabetes. *Diabetol. Nutr. Metab.* 1990; 4: 311-316
17. P. Pietschmann G., Schernthaner an W. Wolozczick. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia.* 1988; 31: 892-895
18. Boullion R., Bex M., Van-Herck E., Laurens J., Dooms L., Lesaffre E., Ravussin E., Influence of age, sex and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol, Metab.* 1995; 80(4): 1194-202
19. Isaia G.C., Ardisson P., Di Stefano M., Ferrari D., Martina V., Porta M., Tagliabue M., Molinatti G.M.: *Acta Diabetol* (1999)36: 35-38
20. R.B. Mazess, H.S. Borden, J.P. Bisek, j. Hanson, Dual-energy X Ray absorptimetry for total body and regional bone-mineral and soft tissue composition, *Am. J. Clin. Nutr.* 51(1990) 1106-1112
21. Kiyoshi S., Chieko S., Makato T., Seiichi I., Munetsugu K., Haruo T., Yoshitaka T., Kenziro N., Yutaka S., Hitoshi I. Correlations between bone mineral density and circulating bone markers in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 48(2000) 185-191
22. El Miedany Y.M., El Gaafary S., El Baddini M.A. Osteoporosis in older adults with non-insulin dependent diabetes mellitus: Is it sex related? *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999; 17: 561-567
23. Okazaki R., Totsuka Y., Homano K., Ajima M., Miura M., Hiroto Y., Hata K., Fukumato S., Matsumoto T.: Metabolic improvement of poorly controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1997; 82(9): 2915-20
24. Hough S (1987) Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. Part 2. *Clinical Studies in 206 patients with type 1 DIABETESS MELLITUS.* *S Afr Med J* 72: 120-126
25. Levy J, Stern Z, Gutman A, Noparstek Y, Gavin JR, Avioli LV (1986) Plasma calcium and phosphatase levels in an adult non-insulin dependent diabetic population. *Calcif Tissue Int* 39: 316-318
26. Nagosaka S., Murakomi T., Uvhikowa T., Ishikaw S.E., Sanito T. Effect of glysemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr J.* 1995; 42(3): 377-83