

Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta Kemik Mineral Yoğunluğu¹

BONE MINERAL DENSITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

İris KAVALALI ÖKTEM*, Zeliha HEKİMSOY*

*Uz.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Birimi, İZMİR

Özet

Amaç: Diyabetes mellitus (DM)'un kemik metabolizması üzerine etkileri çeşitli açılardan tartışmalıdır. Otoimmün sürece bağlı olarak gelişen tip 1 DM, düşük döngümlü osteopeni ile ilgili gözükmektedir. Buna karşın tip 2 DM'lu, özellikle yüksek kilolu hastalarda normal, hatta artmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise tip 2 DM'da azalmış KMY saptanmıştır. Bu farklı sonuçlar diyabetik hastaların heterojenitesine ve çalışma metotlarının farklılığına bağlanmıştır. Literatürde, tip 2 DM'lu hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda diyabetik komplikasyonlar ve metabolik kontrol bozukluğu ile osteoporoz arasındaki ilişki ve cinsiyete bağlı KMY değişiklikleri üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda hastanemiz Endokrinoloji polikliniğinde takip edilmekte olan tip 2 DM'lu postmenopozal kadın hastalarda kemik mineral yoğunluğunu incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğinde takip edilmekte olan 36 tip 2 diyabetik, postmenopozal kadın ve 31 diyabeti olmayan, yaş uyumlu, postmenopozal kadın dahil edildi. Her iki grupta da kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık ya da ilaç alımı öyküsü yoktu ve dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) ile KMY ölçümü yapılarak osteoporoz varlığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında KMY açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak yaş ve postmenopozal yaş ile KMY arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Hasta ve kontrol grubu arasında KMY açısından anlamlı bir fark saptanmaması bu hastaların uzun yıllardır diyabet tanısı ile izleniyor olmalarına, kemik metabolizmasını etkileyen diyabetik komplikasyonları olan hastaların çalışma dışı bırakılması ve metabolik kontrollerinin sağlanmış olmasına bağlandı. Bu nedenlerle metabolik açıdan iyi kontrol altında olan ve komplikasyon gelişmemiş tip 2 diyabetik hastalarda osteoporoz açısından ek bir risk olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, Kemik mineral yoğunluğu, Osteoporoz

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:371-377

Summary

Purpose: The effect of diabetes mellitus on bone metabolism is disputable in many ways. Type 1 DM, based on an autoimmune process, seems to be associated with low turnover osteopenia. In contrast, patients with type 2 DM, especially overweight women, have a normal or even increased bone mineral density (BMD). Even decreased BMD was shown in some studies with type 2 DM. The heterogeneity of results might be explained by the heterogeneity of diabetic patients and the different study methods. In the literature, most of the studies questioned the relationship between diabetic complications, poor metabolic control and osteoporosis, and the effects of sex on BMD. The aim of our study was to evaluate the BMD of postmenopausal women treated at the Endocrinology polyclinic at our hospital.

Materials and Methods: We studied 36 type 2 diabetic, postmenopausal women treated at the Endocrinology polyclinic and 31 age matched postmenopausal, healthy controls. There was no disease or intake of drugs effecting the BMD in any of the two groups and the presence of osteoporosis was measured by dual-energy X-ray absorptiometry technique.

Results: We found no significant relationship between the patients and control subjects in BMD. But a negative correlation was found between age, postmenopausal age and BMD.

Conclusion: The reason why there was no significant relationship between the patients and control subjects in BMD was probably because of long years of follow up at the polyclinic, the exclusion of the patients having diabetic complications effecting bone metabolism and the metabolic regulation of these patients. Considering these reasons, we believe that type 2 diabetic patients under good metabolic control and having no diabetic complications do not have an additional risk of osteoporosis.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, Bone mineral density, Osteoporosis

T Klin J Med Sci 2003, 23:371-377

Diyabetes Mellitus (DM) pek çok sistemi etkileyen akut ve kronik komplikasyonlar ile seyreden, kronik bir hastalıktır. DM'un kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisiyle ilgili tartışmalar mevcuttur. Hem DM, hem de osteoporoz sık görülen ve sosyoekonomik açıdan önemli hastalıklar olması nedeniyle bu ilişki giderek önem kazanmaktadır. Diyabetin iki ayrı tipinin farklı patogeneze sahip olmalarından dolayı, bu ikisinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (1). Tip 1 DM'da yapılan çalışmaların sonucunda KMY'da azalma saptanırken, tip 2 DM'da çelişkili sonuçlar mevcuttur (2,3). Tip 1 diyabetik hastalarda insülin yetersizliğinin artmış kemik kaybı patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (4). Tip 2 diyabetik olguların ise çoğu şişmandır ve şişmanlık, olasılıkla yağ dokusunda testosteronun estradiole, androstenodionun da estrona dönüşümünü hızlandırarak ve biyomekanik etkilerle osteoporoz'a (OP) karşı koruyucu rol oynamaktadır (5). Ayrıca tip 2 DM'da insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi vardır (6). Hiperinsülinizm varlığında seks hormonlarını bağlayıcı globulin azalır. Sonuçta serbest estradiol ve testosteronun yükselmesi her iki cinstede de yaşa bağlı kemik kaybını azaltır (2). Tüm diyabetiklerin yaklaşık %90'ını oluşturan tip 2 DM'da yaşam süresinin de uzamasıyla birlikte osteoporoz sorunu giderek önem kazanmaktadır. Ayrıca diyabetik kadın ve erkeklerde de cinsiyete bağlı KMY değişiklikleri saptanmıştır (2). Bu çalışmada hastanemiz Endokrinoloji polikliniğine başvuran tip 2 diyabetik kadın hastalarda, yaş uyumlu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak KMY'nu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Hasta ve Kontrol Grubu: Çalışmaya hastanemiz Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen 36 tip 2 diyabetik, postmenopozal kadın dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 55.14±5.6 yıldır. Bu hastalarda postmenopozal yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), hastalığın süresi ve kullanılan tedavi yöntemleri kaydedildi. BKİ= Beden ağırlığı (kg) / Boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), hemoglo-

bin A_{1C} (HbA_{1C}), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), üre, kreatinin, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P), albumin, serum tiroid hormonları [triiodotironin (T₃), tetraiodotironin (T₄), tirotropin (TSH), serbest triiodotironin (FT₃), serbest tetraiodotironin (FT₄)], insülin ve C-peptid değerleri ölçüldü. Hastalarda dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) ile KMY ölçümü yapılarak osteoporoz varlığı araştırıldı. Hastalar diyabetin komplikasyonları yönünden de değerlendirildi. Hastaların nörolojik bakıları nöroloji uzmanı, göz dibi bakıları da göz hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Göz dibi bulguları; background, preproliferatif, proliferatif ve makülopati olmak üzere kaydedildi. Nefropatisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubuna yaş uyumlu, diyabeti olmayan 31 sağlıklı postmenopozal kadın seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 53.58±4.46 yıldır. Kontrol grubunda da postmenopozal yaş, boy, kilo, BKİ kaydedildi. AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, Ca, P, albumin, serum tiroid hormonları ölçüldü. DEXA ile KMY ölçümü yapılarak osteoporoz varlığı araştırıldı.

Hem hasta hem de kontrol grubunda kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık yoktu. Kemik metabolizmasını etkileyebileceğinden hasta ve kontrol grubu arasında sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları arasında bir fark bulunmamasına dikkat edildi. Hormon replasman tedavisi, osteoporoz için tedavi gören, heparin, kortikosteroid, laksatif ve diüretik kullanan kişiler çalışmaya alınmadı. Postmenopozal yaş, en son adet kanamasından sonra geçen süre (yıl olarak) olarak tanımlandı ve hem hasta hem de kontrol grubu doğal menopozlu bireyler arasından seçildi.

Laboratuvar: Hastaların 12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinde AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, Ca, P, albumin rutin ölçümler ile değerlendirildi. TKŞ yemeği takiben 2. saatte standart yöntemlerle ölçüldü. HbA_{1C} değeri

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Yaş (yıl)	Postmenopozal Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	BKİ (kg/ m ²)
Hasta (n=36)	55.14±5.6	8.01±7.38	154.47±5.55	72.63±9.33	30.41±3.39
Kontrol (n=31)	53.58±4.46	5.56±5.52	160±5.50	74.02±8.07	28.92±2.94

kolorimetrik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. Tiroid hormon düzeyleri Diagnostic System Laboratories, USA kitleri kullanılarak radyoimmünassay yöntemiyle ölçüldü. Bazal insulin ve C-peptid değerleri kemilüminesans yöntemiyle, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA kitleri ile immulate one cihazında çalışıldı. KMY ölçümü DEXA tekniği ile Norland XR-36 cihazı ile yapıldı. KMY, lomber (L2-L4) ve femoral (boyun, trokanter ve Ward's üçgeni) seviyelerinde ölçüldü. Sonuçlar KMY kemik mineral içeriği (gr)/alan (cm²), T-skoru (kemik kitlesinin 30 yaş referans populasyonunun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının SD olarak tanımlanması), Z-skoru (hastanın kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak SD olarak tanımlanması) olarak tanımlandı.

İstatistiksel Yöntem: İstatistiksel değerlendirmeler 'SPSS 10.0 for Windows' istatistik yazılımı aracılığıyla student t-test, tek yönlü varyans analizi (oneway ANOVA) ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmaktadır.

Sonuçlar

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, postmenopozal yaş, BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubu arasında, kemik metabolizması açısından önemli olan ALP, Ca, P, albumin gibi metabolik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Hasta grubunda AKŞ: 172±46 mg/dl, TKŞ: 202±55 mg/dl, HbA_{1C}: %7.02±1.22, bazal insülin:

11.8±3.7 uIU/ml ve C-peptid: 2.8±1.5 ng/ml olarak saptandı ve KMY ile bu sonuçlar arasında korelasyon saptanmadı.

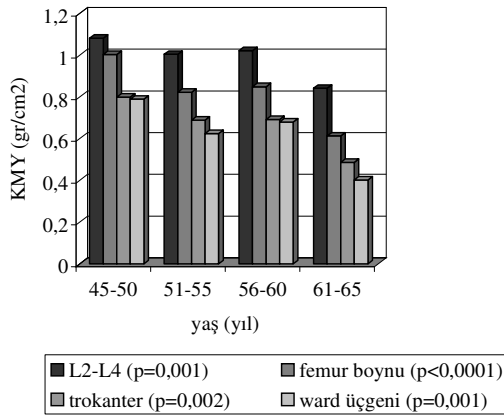
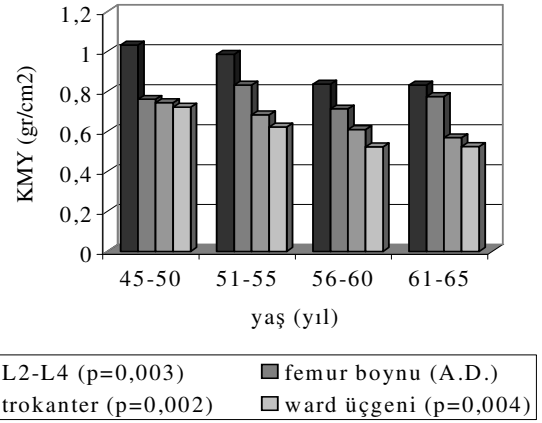
Hasta grubu diyabetik komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Nefropatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 36 hastanın 9'unda (%25) diyabetik retinopati saptandı. Bu hastaların 4'ünde (%44.4) background retinopati, 3'ünde (%33.3) makülopati, 2'sinde (%22.2) proliferatif retinopati mevcuttu. 9 (%25) hastada nöropati saptandı. Nöropatisi olan hastaların tümü periferik tipteydi. Hasta grubunda tedavi şekillerini değerlendirdiğimizde 3'ü (%8.3) yalnızca diyet, 4'ü (%11.1) diyet+sulfonilüre, 2'si (%5.6) diyet+biguanid, 16'sı (%44.4) diyet+sulfonilüre+biguanid, 6'sı (%16.7) diyet+insülin, 5'i (%13.9) diyet+biguanid+insülin tedavisi almaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunda L2-L4, femur boyunu, trokanter ve Ward's üçgeni KMY ölçümlerinde OP açısından değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Diyabetik grupta hastaların yaşı ve postmenopozal yaş ile KMY arasında korelasyon saptanırken, hastalığın süresi ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kontrol grubunda ise yaş ile L2-L4, trokanter ve Ward's üçgeni KMY arasında korelasyon saptanırken yaş ile femur boynu KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine kontrol grubunda postmenopozal yaş ile L2-L4 KMY, T-skoru, Z-skoru ve femur boynu T-skoru arasında korelasyon saptandı ancak postmenopozal yaş ile trokanter, Ward's üçgeni ve femur boynu KMY ve T-skoru; trokanter ile Ward's üçgeni T-skoru arasında

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda KMY'nun karşılaştırılması (KMY: g/cm²; T-skor, Z-skor: SD)

	Hasta	Kontrol
L2-L4 KMY	1.002±0.1629	0.9625±0.1389
L2-L4 T-skor	-0.7528±1.4822	-1.0797±1.2471
L2-L4 Z-skor	0.5669±1.0617	0.1542±0.9060
Femur boynu KMY	0.8229±0.1583	0.7953±0.1642
Femur boynu T-skor	-0.685±1.3467	-0.6284±1.0292
Femur boynu Z-skor	0.3383±1.1510	0.2777±0.9144
Trokanter KMY	0.6583±0.1302	0.6766±0.106
Trokanter T-skor	-1.0058±1.2228	-0.8242±0.9712
Trokanter Z-skor	-0.245±1.1706	-0.111±0.9507
Ward's üçgeni KMY	0.623±0.1605	0.6226±0.1287
Ward's üçgeni T-skor	-1.9061±1.257	-1.94±0.9335
Ward's üçgeni Z-skor	-0.5889±0.9766	-0.6726±0.9083

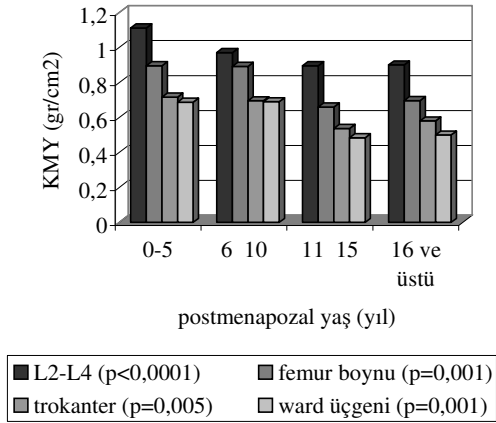
**Grafik 1.** Hastalarda yaş ile KMY arasındaki ilişki.**Grafik 2.** Kontrol grubunda yaş ile KMY arasındaki ilişki. A.D.: anlamlı değil.

da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 1-4). Diyabetik grup komplikasyonlar ve osteoporoz açısından karşılaştırıldığında, diyabetik retinopati ve diyabetik polinöropatinin KMY üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yine bu grupta tedavi şekilleri ile KMY karşılaştırıldığında 6 farklı tedavi grubunun KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

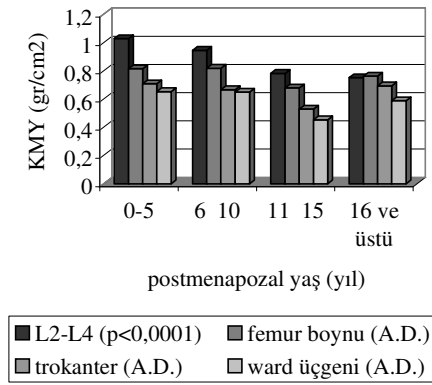
Tartışma

DM'un kemik metabolizması ve KMY üzerine etkisiyle ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Albright

ve Reifenstein 1948'de (7) ilk defa DM ve osteoporoz birlikteliğini gündeme getirmişken Meema ve Meema 1967'de (8) ve diğer bazı araştırmacılar diyabetin osteoporotik bir durum olduğunu ortaya koymuşlardır. Tip1 DM için bu birliktelik kısmen doğrudur ve metabolik kontrol bozuk olduğunda bu oran da artmaktadır (9,10,11). Tip 1 DM otoimmün bir sürece bağlı, normal kilolu veya zayıf kişilerde, insülin yetmezliği ile karakterize iken, tip 2 DM fazla kilolu veya şişman kişilerde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (1).



Grafik 3. Hasta grubunda postmenopozal yaş ile KMY arasındaki ilişki.



Grafik 4. Kontrol grubunda postmenopozal yaş ile KMY arasındaki ilişki.

McNair ve arkadaşları insülin tedavisi alan hastalarda düşük KMY ile düşük C-peptid seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (12). HbA_{1C} seviyeleri ile gösterilen hastalardaki orta-kötü diyabet kontrolünün KMY ile ilişkisi saptanmamıştır (3). Diyabetik kontrolün, kısmen de olsa tip 2 DM'da OP patogenezinde etkisi olabilir ancak hiperinsülinemi ve obezite sıklıkla tip 2 diyabete eşlik ettiği ve bu faktörlerin OP'a karşı koruyucu olmalarından dolayı tip 2 DM'daki daha yavaş kemik mineral kaybı açıklanabilir (13). Tip

2 DM'un kemik kitlesi üzerine olan etkileri tartışmalıdır (14). Tip 1 DM'ta sıklıkla karşılaşmamıza rağmen osteoporoz tip 2 DM'ta hiçbir zaman kesin olarak gösterilememiştir (11,15-17). Belirsizlik nedenlerinden biri ilaçların, özellikle sulfonilürelerin kemik yoğunluğu üzerine olan etkileridir. Bu maddelerin KMY'nu azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (18). Çalışmamızda tedavi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde hasta sayısı az olmakla birlikte, KMY açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tip 2 DM'lu hastaların daha düşük KMY olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bu sonucun özellikle teşhisten sonraki ilk birkaç yıl içinde görüldüğü belirtilmektedir (14,19,20,21). Tip 2 DM'da kemik kitlesinde azalma olduğunu gösteren araştırmalar olduğu kadar (17,22-25), normal (2,8,13,25,26), hatta kemik kitlesinde artış olduğu dahi gösterilmiştir (2,8,27-29). Son zamanlarda DEXA ile yapılan iki çalışmada, tip 2 diyabetiklerde kontrollere göre daha yüksek değerler saptanmıştır (2,29).

Isaia ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda azalmış KMY saptamış ve bu azalmanın, hastalığın tanı öncesi metabolik kontrolün bozuk olduğu dönemden kaynaklandığı düşünülmüştür (22). Hiperinsülinemi tip 2 DM'da daha iyi bir KMY nedeni olarak tanımlanmaktadır (6). Osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik mineral metabolizmasını artıracak olan hiperinsülineminin tip 2 diyabetik hastalarda görülmesi, bu hastalarda KMY'nun daha yüksek izlenmesini açıklayabilir. Bizim çalışmamızda, hastaların tanılarının uzun zaman önce konmuş olması (diyabet yaşı: 9.53±6.95 yıl) nedeniyle, metabolik kontrolün zayıf olduğu tanı öncesi dönemin sonuçlarımızı etkilemediğini düşünüyoruz. Hastalarımızda hiperinsülinemi de izlenmemiş (insülin: 11.79±3.69 uIU/ml) olmasından dolayı hiperinsülineminin KMY üzerine pozitif etkilerinin de ortaya çıkmaması olasıdır.

Kadınlarda yüksek BKİ, KMY ile gerek L2-L4 gerekse femur boynunda pozitif korelasyon göstermektedir. Nondiyabetiklerdeki bu ilişki,

glukoz ve insülin konsantrasyon değişikliklerine değil, iskeletin maruz kaldığı fiziksel strese bağlıdır (30). Çalışmamızda BKİ'nin KMY üzerine etkileri nedeniyle kontrol grubu da diyabetik grupla benzer BKİ'ne sahip kişiler arasından seçildi.

Tip 2 diyabetik hastalar, normale yakın bir metabolik kontrol sağladıklarında, komplikasyonlardan uzak kaldıklarında ve düzenli bir tedavi ve yaşam şekli benimsediklerinde, kemik metabolizması açısından da korunmuş olabilecekleri kanaatine varıldı. Ancak tip 2 diyabetin sekonder OP için bir neden olup olmadığının kanıtlanması için daha geniş çalışmalar ve tip 2 DM'da kemik dönüşümünün patofizyolojik mekanizmalarını açıklayacak daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfützner A, Beyer J. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*. 1997; 29: 584-91.
- Barett-Conner E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-7.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: 493-514.
- Weiss RE, Reddi AH. Influence of experimental diabetes and insulin on matrix induced cartilage and bone differentiation. *Am. J. Physiol.* 1980; 238 (Endocrinol. Metab.): 200-7.
- El Miedany YM, El Gaafary S, El Baddini MA. Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Is it sex related? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1999; 17: 561-7.
- Weinstock RS, Goland RS, Shane E. Bone mineral density in women with type 2 diabetes mellitus. *J. Bone Min. Res.* 1989; 4: 97-101.
- Albright F, Reifstein EC. Parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies. Williams and Wilkins Company, Baltimore. 1948:150.
- Meema EF, Meema S. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females. *Can.Med.Ass.J.* 1967; 96: 132-9.
- Dixit PK, Ekstrom RA. Decreased breaking strength of diabetic rat bone and its improvement by insulin treatment. *Calcif. Tiss. Int.* 1980; 32: 195.
- Raskin P, Stevenson MRM, Barilla DE. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin. Endocrinol.* 1978; 9:329.
- McNair P, Madsbad S, Christiansen C. Bone loss in diabetics: effects of metabolic state. *Diabetologia* 1979; 17: 283-7.
- McNair P, Madsbad S. Bone mineral loss in insulin treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol.* 1979; 90: 463-72.
- Wakasuigi M, Wakao R, Tawata M. Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone*, 1993; 14: 29-33.
- Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif. Tissue Int.* 1991; 49: 155-60.
- Christiansen C, Christiansen MS, McNair P. Vitamin D metabolites in diabetic patients: decreased serum concentrations of 24, 25 dihydroxyvitamin D. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18-982; 42: 487.
- Frazer TE, White NH, Hough S. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J. Clin. Endocrinol.* 1981; 53: 1154.
- Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *New Engl. J. Med.* 1976; 294: 241-5.
- Stepan J, Wilczek H, Justova V. Plasma 25-hydroxycholecalciferol in oral sulfoniluracil treated diabetes mellitus. *Hormone metabol. Res.* 1982; 14: 98.
- Santiago JV, McAlister WH, Ratzan SK, Bussman Y. Decreased cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45: 845-8.
- Hui SL, Epstein S, Johnston CC. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 74-80.
- Ishida H, Seino Y, Tsuda K. Effects of streptozocin induced diabetes on circulating levels of vitamin D metabolites. *Acta Endocrinol.* 1983; 104: 96.
- Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V. Osteoporosis in type 2 diabetes. *Acta Diabetol. Lat.*, 1987; 24: 305-10.
- Ishida H, Seino Y, Matsukura S. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 diabetes. *Metabolism*, 1985; 34: 797-801.
- Kao CH, Tsou CT, Chen CC. Bone mineral density in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus by dual photon absorptiometry. *Nucl. Med. Commun.* 1993; 14: 373-7.
- Buyschaert M, Cauwe F, Jarmart J. Proximal femur density in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diab. Metab.* 1992; 18: 32-7.
- Giacca A, Fassina A, Caviezel F. Bone mineral density in diabetes mellitus. *Bone*, 1988; 9: 29-36.
- De Leeuw I, Abs R. Bone mass and bone density in maturity type diabetes measured by the 125 I photon absorption technique. *Diabetes*, 1977; 26: 1130-5.

28. McNair P, Hyldstap L, Andersen T. Why is BMC increased in morbidly obese subjects? *Calcif. Tissue Int.*, 1986; 39 (S): A137.
29. Van Daele PLA, Stolk RP, Burger H. Bone density in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 409-14.
30. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism*, 1993; 42: 735-8.

Geliş Tarihi: 25.02.2003

Yazışma Adresi: Dr.İris KAVALALI ÖKTEM
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları İZMİR
iris_oktem@hotmail.com

[¶]Bu çalışma, 13-17 Mayıs 2002 tarihinde Belek/Antalya'da düzenlenen 38. Ulusal Diyabet Kongresinde poster sunumu olarak tebliğ edilmiştir.