

TİP 1 VE TİP 2 DİYABETTE KEMİK METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

Prof. Dr. Alper Gürlek
HÜTF Endokrinoloji BD

53. Ulusal Diabet Kongresi, 21.4.2017, Kıbrıs

DM ve kırık riski

Tip1

- DM'de kırık riski ciddi şekilde ↑
- Nurses Health Study*: T₁DM kalça kırık riski normal popülasyondan 6 kat ↑, Tip 2 DM'den 2.5 kat ↑
- Metaanaliz (5 kohort çalışma)**: Kalça kırığı RR T₁DM'de 8.9
- Morfometrik vertebral kırıklar %24 vs. %6 (30 yaş grubu)***

*Janghorbani M, et al. Diabetes Care, 2006

**Janghorbani M, et al. Am J Epidemiol, 2007

***Zhukouskaya V, et al. Diabetes Care, 2013

DM ve kırık riski

Tip2

- Özellikle ileri evre, kötü kontrollü, insülinle tedavi edilenlerde ↑
- 2 Metaanaliz (1.3m kişi): RR 1.7
- El bileği ve ayak kırıkları daha sık, vertebral kırık prevalansı ↑
- Kalça kırığı RR: erkekte 3.3-3.5, kadında 9.1-13.4
- Morbi-mortalite özellikle kalça kırığında ↑

Li C, et al. J Bone Miner Res, 2015

Vestergaard P, et al. Osteoporos Int, 2007

Lipscombe L, et al. Diabetes Care, 2007

Schwartz AV, et al. JAMA, 2011

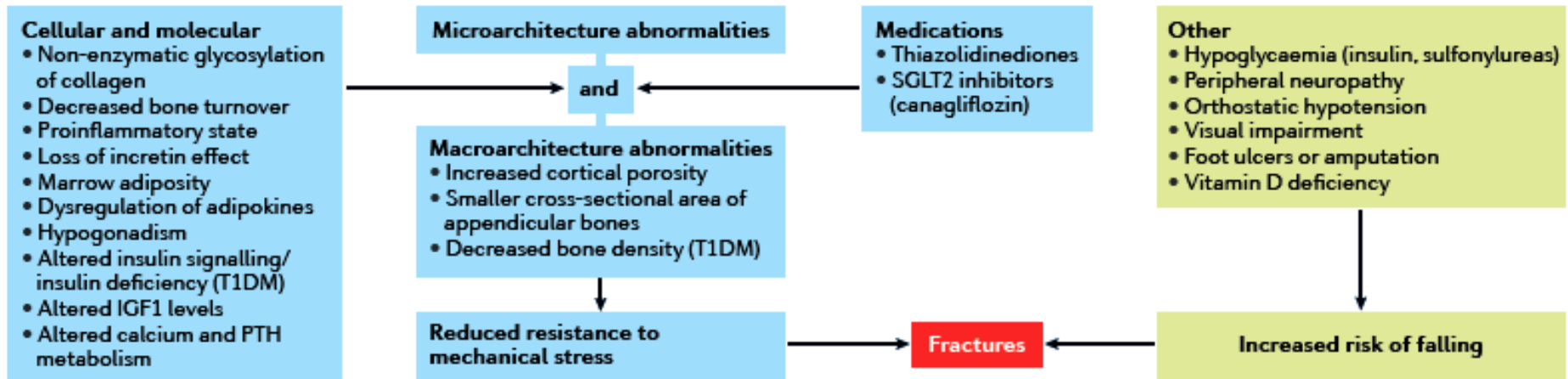
Dubey A, et al. Bull Hosp Jt Dis, 2000

Kemik kuvvetinin azalma sebepleri


- Tip 1 DM'de KMD ↓ (%22-37)
- Tip 2 DM'de KMD ↑ (%5-10): ancak bu durum yük taşımayan (önkol gibi) yerlerde görülmez
- Trabeküler kemik skoru T₂DM'de ↓
- T-skoru ve FRAX'a göre hesaplanan risk DM'de daha ↑

Campos-Pastor MM, et al. Osteoporos Int, 2000
Bonds DE, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2006
Leslie WD, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2013
Schwartz AV, et al. JAMA, 2011

DM'de kemik kaybı ve kırık mekanizmaları



Napoli N, et al. Nat Rev Endocrinol, 2016



Hücresel ve moleküler mekanizmalar

- Tip 1 ve Tip 2 DM'de mekanizmalar, kısmen, ortaktır
- Tip 1 DM: (erken yaş) β hücre yetmezliği ve IGF-1 \downarrow \rightarrow OB fonk \downarrow \rightarrow pik kemik kitlesi \downarrow
- Tip 2 DM: (ileri yaş) İnsülinde \downarrow , glukoz toksisitesi, AGE'ler, proinflamatuvar sitokin ve adipokinler, Wnt yolağı inhibisyonu, kemikte mikrovasküler hastalık \rightarrow osteosit disfonksiyonu, bozulmuş kemik döngüsü ve kollajende bozukluklar \rightarrow frajilitede \uparrow

DM'de kemik döngüsü

- Tip 1 ve T2 DM: OC↓
- DPD ve CTX ve P1NP↓
- T_{1/2} DM: Kemik döngüsü↓
- Histomorfometri: mineralizasyon yüzeyinde azalma, OB ve osteoid matrikste ↓
- OC azalma mekanizması: PTH azalmasıyla ilintili
- PTH azalması: Ca-sensing defekt ve kronik hipomagnezemi ile ilişkili

Maggio AB, et al. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010

Diaz-Lopez A, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2013

Vestergaard P. Osteoporos Int, 2007

McNair p, et.al. Acta Endocrinol, 1981

Adipokinler

- Adiponektin T₂DM'de ↓
- Adiponektin OB'ları ↑ ve OC'ları ↓
- Leptin DM'de ↓, T₂DM'de idrar NTX ile negatif korele, distal Radius Z skoru ile pozitif korele (trabeküler ve kortikal kemik üzerine farklı etki)

Weyer C, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001
Williams GA, et al. Endocrinology, 2009
Tamura T, et al. Metabolism, 2007

Sklerostin

- Osteosit: En yaygın kemik hücresi, kemik şekillenmesinin orkestra şefi, mikrokırık tamirinde önemli, biomekanik yüklenmeye cevabın modülasyonunda etkili
- Tip 2 DM: osteosit fonksiyonları değişir.
- Osteosit: sklerostin ve DKK-1 üretir

Canalis E, et al. N Engl J Med, 2007

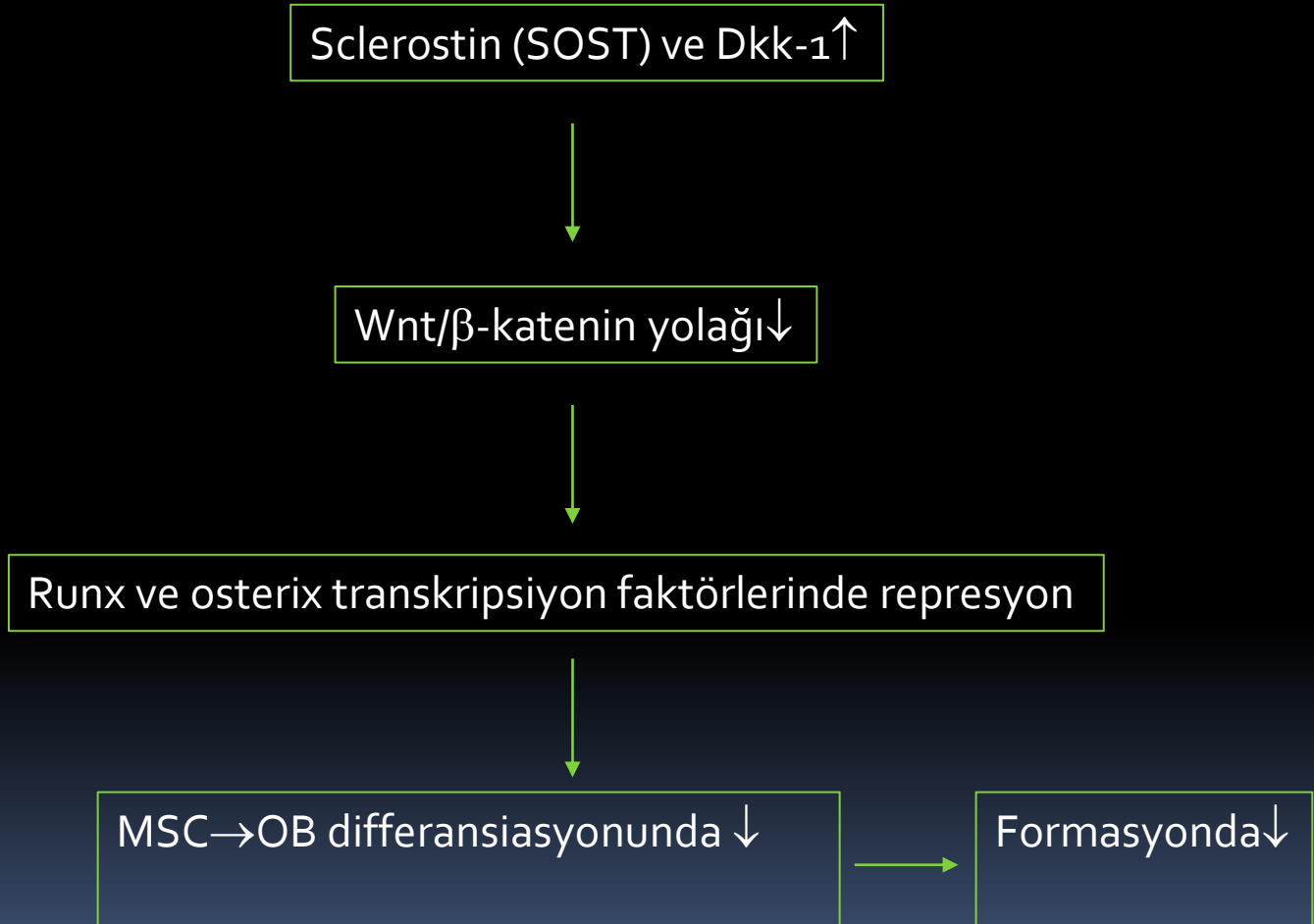
Napoli N, et al. Nat Rev Endocrinol, 2016

Sklerostin

- DM'de sklerostin düzeyleri ↑
- Sklerostin: A_{1c} ile pozitif, döngü markerları ile negatif, KMD ile pozitif korele bulunmuş
- PM T₂DM kadınlarda morfometrik vertebral kırıklarla korele

Yamamoto M, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2013
Zhou YJ, et al. Chin Med Sci J, 2013

DM'de Sklerostin ve kemik metabolizması



AGE ve hipergliseminin rolü

- Oksidatif stres ve hiperglisemi → AGE ↑
- AGE-kollajen çapraz bağlanma → anormal biomekanik özelliklerle kırılabilirlikte ↑
- AGE (pentosidin) düzeyi ile vertebral kırıklar korele
- OB'ik formasyonda baskılanma

Bucala R, et al. Am J Kidney Dis, 1995

Vashishth D, et al. Bone, 2001

Schwartz AV, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2009

Ogawa N, et al. Horm Metab Res, 2007

Kötü glisemik kontrolün etkisi

- Hiperglisemi, OB kalsiyum uptake'ini, OC gen ekspresyonunu ↓
- Hiperglisemi, MSC'den adipojenik yolağı hızlandırır
- Rotterdam kohortunda kötü glisemik kontrol kırık riskini ↑
- ARC (atherosclerosis risk in communities) çalışması: A_{1c} ile kırık riski azaltılır

Wei J, et al. J Clin Invest, 2014

Balint E, et al. Bone, 2001

Aguiari P, et al. PNAS, 2008

Oei L, et al. Diabetes Care, 2013

Li C, et al. J Bone Miner Res, 2015

İnsülin, IGF-1 ve amilinle ilişkisi

- İnsülin kemikte anabolik bir hormondur
- Bu etki IGF-1R aracılığıyla oluşturulur
- Tip1 DM'de IGF-1 ↓
- AGE ve hiperglisemi, IGF-1'in osteoanabolik etkilerini antagonize eder

Yang J, et al. Cell Biochem Funct, 2010

Fulzele K, et al. J Biol Chem, 2007

McCarthy AD, et al. Acta Diabetol, 2001

İnsülin, IGF-1 ve amilinle ilişkisi

- Amilin de OB proliferasyonunu stimüle eder, ancak bu konuda klinik data yetersiz
- T2 DM'de IR'ının etkisiyle oluşan kas glukoz uptake azalması, iskelet yüklenmesini olumsuz etkileyerek kemik formasyonunu etkileyebilir (yeterli data yok)

Napoli N, et al. Int J Endocrinol, 2014

Cornish J, et al. Curr Pharm Des, 2002

Napoli N, et al. Nat Rev Endocrinol, 2016

Proinflatuar sitokinler

- TNF ve IL-6 DM'de ↑
- Bunlar OC'ları uyarırken OB'ları baskılar
- Bunlar artınca ROS artar ve kemik hücrelerinin farklılaşması olumsuz etkilenir
- Yeterli klinik data yok

Gilbert L, et al. *Endocrinology*, 2000

Glantschnig H, et al. *Cell Death Differ*, 2003

Manolagas SC. *Endocr Rev*, 2010

Kemik iliđi adipozitesi

- Ki de artan yađlanma, FFA ve ROS oluřumuna yol açar
- ROS, OB apopitozunu uyarır ve OB'ları baskılar
- $A_{1c} > 7\%$ olan T2 DM PM kadınlarda Ki yağ miktarı, $< 7\%$ olanlardan yüksek bulunmuştur
- Glisemik kontrol önemli

Dong X, et al. Biochimie, 2014

Blonde L, et al. Diabetes Obes Metab, 2006

Fazeli PK, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2013

Kahverengi-bej yağ dokusu

- Termojenik olarak aktif kahverengi yağ, T2 DM ve obezitede ↓
- Kahverengi yağ dokusu osteoanabolik faktörler salgılar (IGFBP-2, Wnt10b)

Giralt M, et al. Endocrinology, 2013
Rahman S, et al. Endocrinology, 2013

İnkretin etkisinin kaybı

- T₂DM'de GLP-1 ↓
- GLP-1, Wnt yolağını stimüle eder, SOST ekspresyonunu baskılar
- MSC ve immatür OB'lar GLP-1R eksprese eder
- GLP-1R aktivasyonu → MSC'den adiposit differansiasyonunu ↓
- Sıçanlarda exendin-4 → formasyon, kemik gücü ve KMD'yi ↑
- Klinik data yetersiz

Knop FK, et al. Diabetes, 2007

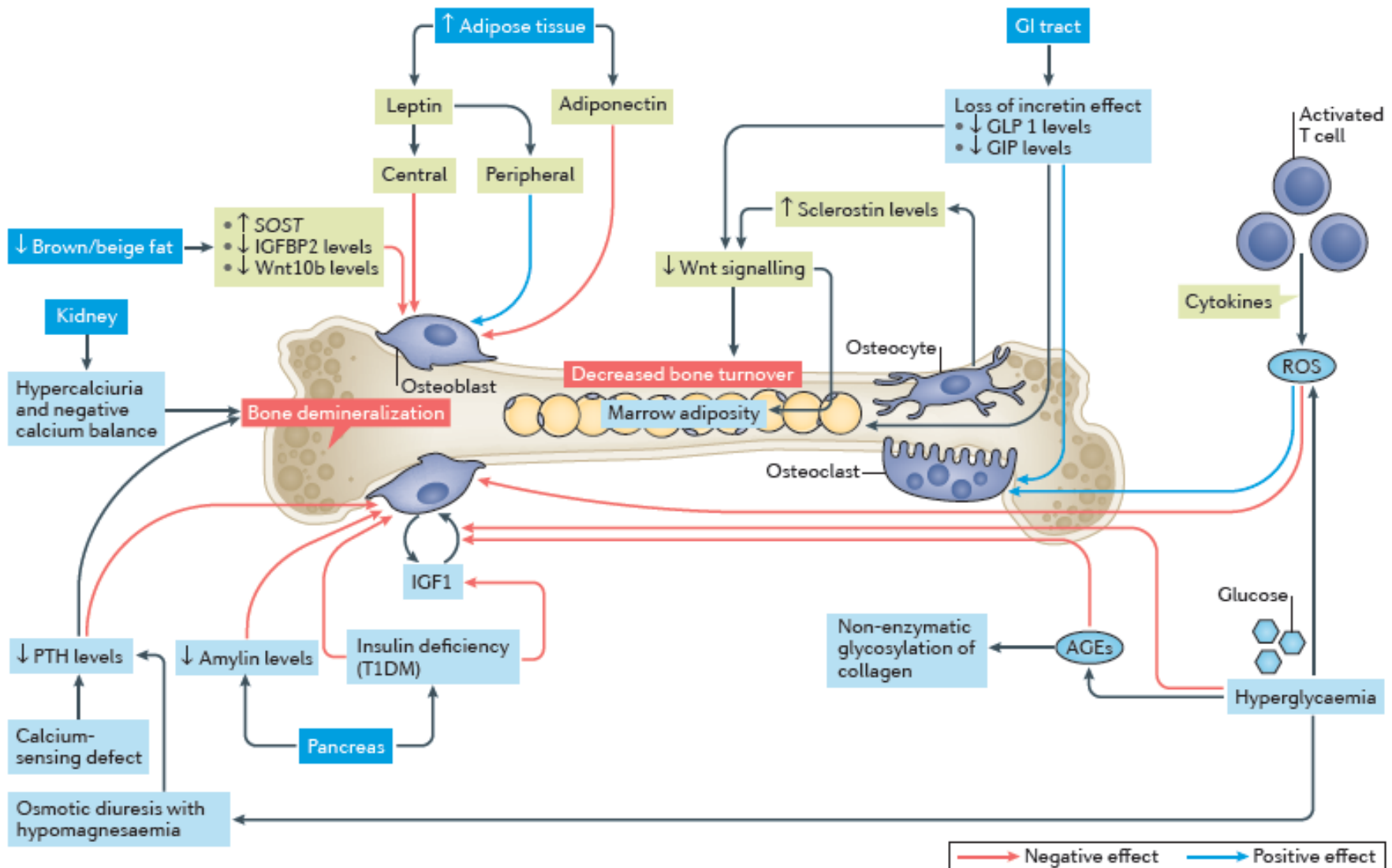
Nuche-Berenguer B, et al. J Cell Physiol, 2010

Sanz C, et al. Am J Physiol (Endocrinol Metab), 2010

Kim JY et al. Life Sci, 2013

Ma X, et al. J Bone Miner Res, 2013

Hücresel ve moleküler mekanizmalar (özet)



Teşekkürler

