

Título: Recomendaciones sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos en el hueso.

Autores: Pedro Rozas-Moreno¹, Rebeca Reyes-García², Esteban Jódar-Gimeno³, Mariela Varsavsky⁴, Inés Luque-Fernández⁵, María Cortés-Berdonces⁶, Manuel Muñoz-Torres⁷. En representación del Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

¹Sección de Endocrinología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. ²Unidad de Endocrinología. Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca. Servicio de Endocrinología. Clínica San Pedro, Almería. ³Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospitales Universitarios Quirón Salud (Madrid Pozuelo, San Camilo, San José). ⁴Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina. ⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid. ⁷UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

Dirección de correspondencia: C/ Obispo Rafael Torija s/n, 13005, Ciudad Real, España.

Resumen:

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones sobre el efecto de las diferentes terapias antidiabéticas en la fragilidad ósea con el fin de ayudar a seleccionar el tratamiento antidiabético más adecuado especialmente en pacientes diabéticos con elevado riesgo de fractura.

Participantes: Miembros del Grupo de trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la SEEN.

Métodos: Se empleó el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada tratamiento antidiabético: AND osteoporosis, fractures, bone mineral density, bone markers, calciotropic hormones. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 30-4-2016. Tras la formulación de las recomendaciones, éstas se discutieron de forma conjunta por el Grupo de Trabajo.

Conclusiones: Este documento resume los datos acerca de los potenciales efectos de los diferentes tratamientos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo y el riesgo de fractura.

Palabras clave: fármacos antidiabéticos, hueso, osteoporosis, densidad mineral ósea, fracturas, metabolismo óseo, hormonas calciotropas, marcadores óseos.

Abstract:

Objective: To provide recommendations on the effect of antidiabetic drugs in bone fragility to help select the more appropriate antidiabetic treatment especially in diabetic patients with high risk of fracture.

Participants: Members of the Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology.

Methods: Recommendations were formulated according to the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) to describe both the strength of recommendations and the quality of evidence. A systematic search was made in MEDLINE (Pubmed), using the following terms associated to the name of each antidiabetic drug: AND "osteoporosis", "fractures", "bone mineral density", "bone markers", "calciotropic hormones". Papers in English with publication date before 30 April 2016 were included. Recommendations were discussed collectively by the Working Group.

Conclusions: The document summarises the data about the potential effects of antidiabetic drugs on bone metabolism and fracture risk.

Keywords: antidiabetic drugs, bone, osteoporosis, bone mineral density, fractures, bone metabolism, calciotropic hormones, bone markers,

Introducción

La diabetes mellitus (tipo 1 y 2) tiene un efecto deletéreo sobre el metabolismo óseo que conlleva un aumento significativo del riesgo de fracturas por fragilidad que se evidencia en estudios epidemiológicos (1). Este riesgo es mayor para la diabetes tipo 1 (DM1), afecta a mujeres y varones, aumenta con la duración de la enfermedad y se relaciona con las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además, los elementos implicados son diferentes en los pacientes con DM1 y diabetes tipo 2 (DM2) y factores distintos a las alteraciones metabólicas propias de la diabetes, como el riesgo de caídas, pueden influir en el aumento del riesgo de fracturas. En cualquier caso, las fracturas osteoporóticas pueden tener un efecto importante sobre la calidad de vida y asociarse a una discapacidad progresiva en esta población.

Es importante considerar que el control glucémico es un componente esencial en la relación entre fragilidad ósea y diabetes como demuestran numerosos estudios (2). La hiperglucemia favorece la formación de productos avanzados de glicación (AGEs), cambios en citoquinas y adipocinas que alteran el funcionamiento de las células óseas y modificaciones de las características de las proteínas de la matriz ósea o el microambiente de la médula ósea.

Otra variable que puede desempeñar un papel clave en la fragilidad ósea de esta población es la pauta farmacológica antidiabética utilizada. Por tanto, el conocimiento del efecto sobre el hueso (positivo, negativo o neutro) de los fármacos antidiabéticos es particularmente importante en los pacientes con mayor riesgo de fractura. Esto pone de relieve la necesidad de mejorar los métodos para evaluar el riesgo de fractura en las personas con diabetes. En este sentido, los pacientes con DM2 constituyen un reto para el clínico ya que su aumento de fragilidad ósea se asocia con valores de densidad mineral ósea (DMO) normales o aumentados (3). Las nuevas técnicas no invasivas para estimar la resistencia ósea independientemente de la DMO como el *Trabecular Bone Score* (TBS) son prometedoras, pero su disponibilidad es por el momento limitada (4). Además, las escalas de riesgo de fractura, específicamente la herramienta FRAX, infraestiman su predicción en estos pacientes. Así, el antecedente de una fractura por fragilidad o la acumulación de otros

factores de riesgo deben ser elementos esenciales al planificar nuestra estrategia terapéutica en los pacientes con diabetes.

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia (5). Este sistema establece una descripción gráfica de la calidad de la evidencia disponible y de la fuerza de la recomendación que se realiza en base a esta evidencia. Así, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ØØØØ indica evidencia muy baja; ØØØØ evidencia baja; ØØØØØ evidencia moderada; y ØØØØØØ evidencia alta. Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada tratamiento antidiabético: AND osteoporosis, fractures, bone mineral density, bone markers, calciotropic hormones. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 30-4-2016. Tras la formulación de las recomendaciones, éstas se discutieron de forma conjunta por el Grupo de Trabajo.

Metformina

Recomendaciones

- Sugerimos utilizar metformina como fármaco de primera elección para el tratamiento de la DM2 en los pacientes con osteoporosis (2ØØØØ). El tratamiento con metformina incrementa discretamente la DMO (2ØØØØ) y su efecto sobre el riesgo de fractura es neutro o beneficioso (2 ØØØØ).

Evidencia

Estudios en animales indican que la metformina tendría un efecto positivo en la

diferenciación de los osteoblastos al inducir un aumento en la transcripción del *Runt-related transcription factor 2* (Runx2) y tendría un efecto negativo en la diferenciación de los osteoclastos (OC) y en la pérdida de masa ósea después de la ooforectomía en ratas, por la disminución del RANKL y aumento de los niveles de osteoprotegerina (6,7). La metformina también ha demostrado protección en la pérdida de masa ósea en modelos animales de resistencia a la insulina (8). Los estudios clínicos acerca de los efectos de la metformina en humanos son limitados. Existen datos de estudios observacionales que demuestran un efecto protector de la metformina sobre el riesgo de fractura en la DM2, como el de la cohorte de Rochester (9), en el que la *Hazard Ratio* (HR) fue de 0,7 (95% CI, 0.6–0.96) y el estudio de Vestergaard y cols. (10), con una Odds Ratio (OR) de 0,81 (Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.7–0.93). El estudio *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT), un estudio randomizado doble ciego y prospectivo, el cual comparó los efectos de la rosiglitazona, la metformina y la glibenclamida en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, no demostró efectos beneficiosos de la metformina en el riesgo de fractura en el seguimiento a 4 años, aunque si se observó una disminución en los niveles de marcadores de resorción ósea como el *carboxy-terminal collagen crosslinks* (CTX) a los 12 meses de iniciar el tratamiento con metformina, y, contrariamente a lo que ocurren en animales, también existió una disminución en los niveles séricos de los marcadores de formación ósea como el *procollagen type 1 amino-terminal propeptide* (P1NP) (11,12). Teniendo en cuenta que el P1NP se considera un marcador de la actividad osteoblástica, los autores del ADOPT sugieren que la metformina en humanos no tendría el consistente efecto positivo en la diferenciación de los osteoblastos demostrado en animales (12). El efecto de la metformina en la DMO también ha sido escasamente estudiado. En el estudio de Borges y cols., se observó un discreto incremento en la DMO de columna lumbar, cadera total y tercio distal de radio en los pacientes tratados con metformina durante 80 semanas (13).

Glitazonas

Recomendaciones

- Recomendamos evitar el uso de glitazonas en mujeres con diabetes y con osteoporosis o con alto riesgo de fractura (10000). En caso de emplearse, recomendamos considerar su uso como un factor de riesgo mayor de osteoporosis al evaluar el riesgo de fractura osteoporótica (10000).

- Recomendamos tener en cuenta que las glitazonas producen cambios variables de marcadores de remodelado (10000), descensos de la DMO lumbar, femoral y apendicular (10000) y duplican el riesgo de fracturas osteoporóticas especialmente en mujeres menopaúsicas (10000).

Evidencia

Las glitazonas son ligandos exógenos de PPAR γ , que en el hueso controla la diferenciación y maduración de osteoblastos y adipocitos desde precursores mesenquimales y de OC de precursores hematológicos. Otros efectos de PPAR γ es la modulación de citoquinas, incluido RANKL, y el descenso de IGF en el hueso (14,15). Rosiglitazona aumenta significativamente los marcadores de remodelado óseo comparada con metformina. Esta elevación se normaliza al suspender el fármaco (16). Otros estudios han demostrado un descenso de los marcadores de formación sin cambios en los de resorción (revisado en referencia 14) mientras que un meta-análisis reciente de 18 ensayos no ha mostrado un patrón consistente en los cambios en marcadores de remodelado (17). En lo que respecta a la DMO, en un meta-análisis (3.743 sujetos, edad media 56 años y 44 semanas de seguimiento medio), se ha probado que las TZDs reducen la DMO lumbar (diferencia -1.1%; IC 95% -1.6, -0.7), de cadera total (-1.0%; IC 95% -1.4, -0.6) y de antebrazo (-0.9%; IC 95% -1.6, -0.3). Las reducciones en la DMO del cuello femoral y corporal total no fueron significativas (-0.7% y -0.3%, respectivamente). En 5 de los ensayos incluidos los cambios de DMO no revirtieron tras un año de suspensión de las glitazonas (17).

Por último, en lo referente al riesgo de fractura por fragilidad, estudios observacionales han mostrado un aumento de riesgo de fracturas por glitazonas (pioglitazona: OR 2.59, IC 95% 0.96-7.01 y rosiglitazona: OR 2.38, IC95% 1.39-4.09), relacionado con la edad (mayor en sujetos a partir de 65 años), y con una mayor duración del tratamiento. El riesgo es superior en mujeres y en sujetos con fractura previa. Otros estudios observacionales han demostrado un aumento de riesgo en varones (revisado en 14). En cambio, en un estudio de casos y controles realizado en Taiwan, las glitazonas se asociaron a un aumento del riesgo de fractura especialmente en mujeres menores de 64 años (OR 1.74-2.58) (18). En el ensayo controlado ADOPT (11), que incluyó a más de 4300 sujetos, rosiglitazona en monoterapia se asoció, por primera vez, a una mayor incidencia de fractura (9.30% en 5 años) que metformina (5.08%) y que glibenclamida (3.47%) (RR 1.81 y 2.13, respectivamente). Pioglitazona también aumenta el riesgo de fractura en mujeres en ensayos controlados (1.9 versus

1.1 fracturas por 100 pacientes-año) (Revisados en 14,15). En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* (19) el uso de glitazonas (74% Rosiglitazona, 13% pioglitazona) aumentó la tasa de fracturas, a partir de un año de uso ($HR \geq 2$) sólo en mujeres y el riesgo se redujo a partir de un año de suspensión del fármaco. Un meta-análisis (20) de 10 ensayos controlados (13.715 participantes) y 2 estudios observacionales (31.679 participantes) han confirmado que glitazonas doblan el riesgo de fractura aunque solo en mujeres.

Sulfonilureas

Recomendaciones

- Sugerimos que el tratamiento con sulfonilureas puede incrementar el riesgo de fractura de cadera en pacientes mayores de 65 años y en sujetos con hipoglucemias documentadas (2000) así como la incidencia de caídas en pacientes institucionalizados (2000).

Evidencia

En modelos animales, la glimepirida tiene un efecto beneficioso en la proliferación y diferenciación de los osteoblastos mediado por la vía PI3K/Akt/eNOS (21-23), que intensifica el proceso de formación ósea mejorando la fuerza mecánica en cuello femoral y aumenta la osteocalcina en ratas ovariectomizadas (24). Las evidencias en humanos son escasas. El tratamiento con gliburida disminuye ligeramente los niveles de CTX, P1NP y fosfatasa alcalina ósea en pacientes con DM2 (25). En un estudio prospectivo aleatorizado se observó un aumento de DMO relacionado con el uso de SU e hipotéticamente mediado por el incremento de los niveles de péptido C y proinsulina endógenos (26).

Por otra parte, el mayor riesgo de hipoglucemia característico de las SU puede aumentar la incidencia de caídas y el riesgo de fractura. En un estudio Danés de casos y controles los autores reportaron un menor riesgo de fractura de cadera en pacientes tratados con sulfonilureas, aunque solo para las dosis más elevadas (27). En otro estudio de casos y controles, con un menor número de casos (83 con fractura vs 249 controles) no existió asociación entre el tratamiento con sulfonilureas y el riesgo de fractura (OR 0.77, IC al 95% 0.44–1.37) (28). Al analizar el riesgo de fractura

vertebral, el tratamiento con SU fue un factor protector en mujeres pero no en varones (28).

En una revisión sistemática realizada en 2013, se concluye que no existe evidencia suficiente para afirmar que existe una relación entre el uso de SU y un mayor riesgo de fractura (29). En un estudio observacional posterior, realizado en una base de datos de aseguradoras, en pacientes con diabetes mayores de 65 años el uso de SU se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera (OR 1.46, IC al 95% 1.17–1.82), tanto en mujeres como en varones. Los pacientes con hipoglucemia documentada tienen un riesgo de fractura de cadera mayor (OR 2.42, IC al 95% 1.35–4.34) (30). Sin embargo, en otro estudio realizado en pacientes institucionalizados, el inicio de tratamiento con SU no se asoció a un mayor riesgo de fractura aunque sí de caídas, al menos en aquellos sujetos con limitación funcional (HR 1.13, IC al 95% 1.00-1.26) (31).

Agonistas del receptor de GLP1 (arGLP-1) e inhibidores de DPP-4

Recomendaciones

- Consideramos que el uso de inhibidores de la DPP-4 no modifica el riesgo de fractura (10000).
- Consideramos que el tratamiento con arGLP1 (exenatida, liraglutida) no afecta a la DMO (10000) ni al riesgo de fractura (10000).

Evidencia

Las hormonas incretínicas son secretadas por las células L intestinales y en menor cantidad por las células alfa pancreáticas. En modelos animales se ha descrito que las incretinas pueden estimular la osteoblastogénesis de forma indirecta aumentando la secreción de insulina así como a través de acciones directas sobre los OC (32). Además, pueden inhibir la osteoclastogénesis estimulando la producción de calcitonina. Los arGLP-1 y los inhibidores de DPP-4 pueden estimular la osteoblastogénesis a través de la activación de la vía Wnt/beta-catenina y/o incrementando el ratio OPG/RANKL (32), y también se ha descrito una inhibición de la osteoclastogénesis a través de la reducción de las concentraciones de esclerostina.

En el estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in*

Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53, que incluyó a 16.492 pacientes, no se observaron diferencias en el riesgo de fractura entre los usuarios de inhibidores de DPP-4 o placebo (33). Estos resultados se han confirmado en un estudio de cohortes (34) realizado entre los años 2007 y 2012, en el que no existieron diferencias en el riesgo de fractura al comparar los pacientes tratados con inhibidores de DPP-4 con los controles (HR ajustada 0.89, IC al 95% 0.71-1.13). Tampoco se observó un mayor riesgo al comparar el tratamiento con inhibidores de DPP-4 con otras terapias antidiabéticas no insulínicas (HR 1.03, IC al 95% 0.92 a 1.15). Sin embargo, como reconocen los autores la duración del tratamiento podría haber sido demasiado corta para poder determinar el efecto (34). Estos resultados contrastan con los resultados de un meta-análisis de ensayos clínicos (35) que incluyó 22 055 pacientes y que mostró un 40% de reducción del riesgo de fractura en los usuarios de inhibidores de DPP-4 comparado con el tratamiento activo o el placebo. La identificación de fracturas como efectos adversos y no como objetivo primario, el bajo número de fracturas observado y el uso de diferentes comparadores podría haber influido en los resultados. En un estudio reciente (36) realizado en una cohorte poblacional de pacientes con diabetes tipo 2 y una edad media de 52 años, el uso de sitagliptina no se asoció a un incremento del riesgo de fractura, mientras que si se observó un mayor riesgo de fractura en los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina.

En 66 pacientes con DM2 tratados con metformina, el tratamiento con exenatida (n= 33) o insulina glargina (n = 33) durante 44 semanas no afectó la DMO, los MRO o las hormonas calciotropas (37). En un sub-análisis del estudio LEAD 3 (38) se incluyó a 61 pacientes en los que se evaluó la DMO tras 104 semanas de tratamiento. No se observaron cambios significativos en la DMO desde la situación basal en los pacientes que recibieron liraglutida 1.2 o 1.8 mg, o aquellos que recibieron glimepirida 8 mg.

En cuanto al riesgo de fractura, diferentes metanálisis (39,40) y estudios de cohortes han confirmado que el tratamiento con arGLP-1 no afecta al riesgo de fractura. En un estudio de cohortes basado en los datos del *Clinical Practice Research Datalink* (41), no se observó un menor riesgo de fractura en los pacientes tratados con arGLP-1 comparado con aquellos que nunca habían usado este tratamiento (HR ajustada 0.97, IC al 95% 0.72- 1.32). Tampoco se observó una relación entre el riesgo de fractura y la dosis acumulada. Estos hallazgos se han confirmado en otro estudio de casos y controles realizado en la base *Danish National Health Service* (42), en la

que el tratamiento con arGLP-1 no se asoció con un descenso del riesgo de fractura (OR 1.16, IC al 95% 0.83 a 1.63). Tampoco se observó una asociación entre el tratamiento actual con arGLP-1 y el riesgo de fractura osteoporótica (OR 0.78, IC al 95% 0.44-1.39).

En el metaanálisis de Su y cols. (40) el tratamiento con liraglutida se asoció a un descenso del riesgo de fracturas incidentes (Mantel–Haenszel OR 0.38, IC al 95% 0.17 a 0.87) mientras que exenatida se asoció a un aumento del riesgo de fracturas incidentes (Mantel–Haenszel OR 2.09, IC al 95% 1.03 a 4.21). Según los autores la inclusión de un mayor número de estudios respecto a metanálisis previos permite analizar de forma independiente los efectos de exenatida y liraglutida, y postulan que la mayor homología de liraglutida con el GLP-1 humano así como una mayor vida media podrían explicar los efectos diferenciales sobre el riesgo de fractura. Sin embargo, el bajo número de fracturas reportado y la corta duración de muchos de los estudios limita la fortaleza de las conclusiones.

Inhibidores de SGLT2

Recomendaciones

- Recomendamos tener en cuenta que el uso de canagliflozina se asocia a un aumento de los MRO y a una disminución discreta de la DMO en cadera total (10000).
- Sugerimos que el tratamiento con empagliflozina puede aumentar los marcadores urinarios de resorción ósea sin un aumento significativo del número de fracturas (20000).
- Sugerimos utilizar con precaución dapagliflozina y canagliflozina en determinados grupos de pacientes ya que podrían incrementar el riesgo de fractura (20000).

Evidencia

La seguridad a nivel óseo de los diferentes inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) se ha analizado, principalmente de manera indirecta, evaluando el perfil de efectos adversos comunicado en los distintos programas de desarrollo clínico llevados a cabo. En este sentido, la evidencia de la que disponemos es limitada.

El uso de canagliflozina y dapagliflozina se ha asociado a un leve aumento de los niveles en suero de fosfato, magnesio y PTHi sin cambios significativos en los valores de calcio a nivel sérico (33, 43). A su vez, el tratamiento con canagliflozina disminuye discretamente los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D (43). El efecto de ésta última sobre la DMO y los MRO en pacientes con DM2 ha sido analizado en un estudio randomizado y doble ciego de hasta 104 semanas de seguimiento en 716 pacientes con DM2 y una edad media de 64 años (44). El tratamiento con canagliflozina se asocia a una disminución del estradiol sérico y a un aumento significativo de CTX (+10-22%) y OC (+9-10%) a las 52 semanas de tratamiento. A su vez, se produce un descenso de la DMO a nivel de cadera total (-0.9%, -1.2%, canagliflozina 100 mgr y 300 mgr respectivamente) sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de localizaciones. Los cambios observados en CTX y DMO se explican, en parte, por la pérdida de peso observada. No se objetivaron cambios significativos en los parámetros de resistencia ósea analizados (44). Por otro lado, el tratamiento con dapagliflozina no se ha asociado a alteraciones significativas en los MRO, 25-hidroxivitamina D (25OHD) ni la DMO en las diferentes regiones analizadas (45). En lo que respecta al uso de empagliflozina no se han notificado cambios significativos en los valores de calcio sérico, fósforo, 25OHD, PTHi ni fosfatasa alcalina, si bien, la dosis de 25 mgr si aumenta de manera discreta pero estadísticamente significativa los valores de *amino-terminal collagen crosslinks* (NTX) en orina (46). En relación a la DMO, el uso de empagliflozina no parece asociarse a cambios clínicamente significativos en base a los resultados de un sub-estudio del ensayo clínico comparativo con glimepirida en sujetos con DM2 en tratamiento con metformina (46).

En lo que respecta a la incidencia de fracturas, los datos de los que disponemos son muy limitados pero parecen mostrar que el riesgo de fractura podría estar aumentado en determinados subgrupos de pacientes. El análisis conjunto de los estudios fase IIb/III llevados a cabo con dapagliflozina no ha mostrado un aumento significativo del riesgo de fractura (47). Sin embargo, en sujetos con insuficiencia renal moderada, el 9.4% y el 6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mgr y 5 mgr respectivamente presentaron una fractura durante el tratamiento a 104 semanas, mientras que los sujetos que recibieron placebo no presentaron ninguna fractura. Tras excluir aquellas de localización no típicamente osteoporótica el 7% de los pacientes con dapagliflozina 10 mgr presentaron fractura (48). A su vez, en un meta-análisis reciente de 9 ensayos clínicos el uso de canagliflozina se asocia a un aumento de la incidencia de fracturas principalmente en los sujetos incluidos en el estudio

Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) (4% canagliflozina vs 2,6 % placebo) que representan a una población de mayor edad y elevado riesgo cardiovascular (49). La exposición media al fármaco fue de 85 semanas y aunque el riesgo aparece desde las primeras semanas de tratamiento parece mantenerse a lo largo del tiempo. Finalmente, en lo que respecta a empagliflozina, los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME (50) y el análisis de los datos agrupados de los diferentes ensayos clínicos (51) no indican un desequilibrio en cuanto a la proporción de pacientes que han desarrollado fracturas entre empagliflozina y placebo independientemente de la edad, el sexo, la función renal y el índice de masa corporal (52).

Insulina

Recomendaciones

- Sugerimos que el tratamiento con insulina se asocia a un incremento del riesgo de fracturas en pacientes con hipoglucemias y un aumento de la incidencia de caídas (20000).

Evidencia

La insulina endógena tiene un efecto anabólico sobre el hueso y juega un papel importante en la regulación del metabolismo óseo y remodelado, estimulando la diferenciación de OB y la síntesis de matriz ósea. Estas acciones se deben a una interacción directa de la insulina con sus receptores en los OB y sus precursores. Varios estudios demuestran que la osteopenia y la osteoporosis son complicaciones frecuentes en la DM1, uno de los factores responsables es la insulinopenia que ocurre en estos sujetos (53). El tratamiento intensivo con insulina en estos pacientes consigue la estabilización de la DMO (54). En la DM2, por el contrario, existe un estado de insulinorresistencia e hiperinsulinemia. Sabemos que estos pacientes tienen una mayor DMO a pesar de lo cual presentan un mayor riesgo de fracturas (55), lo que pone de relieve la naturaleza multifactorial de los efectos de la diabetes sobre el hueso.

Disponemos de escasa evidencia científica sobre el efecto en fracturas del tratamiento con insulina. Varios estudios observacionales encuentran una relación positiva entre el tratamiento con insulina y el aumento del riesgo de fracturas tanto en

varones como mujeres con diabetes de ambos tipos (56-60). Aunque estos datos deben ser interpretados con cuidado por la presencia de sesgos de prescripción, uso mayor de insulina en pacientes con fallo renal, diabetes más avanzada y mayor número de complicaciones microvasculares. En otro estudio la asociación del tratamiento con insulina y riesgo de fractura se mantiene a pesar de ajustar por distintos factores confusores, aunque sin llegar a poder descartar que se deba a mayor riesgo de caídas por hipoglucemia que a un efecto de la insulina per se (61). Por otro lado, disponemos de otros estudios observacionales que descartan la implicación del tratamiento con insulina en el mayor riesgo de fractura observado en diabéticos (62), es más, incluso con una tendencia al descenso del número de fracturas sin llegar a ser significativa (10).

La diabetes conlleva un aumento del riesgo de fractura, por lo que los efectos sobre el hueso deben ser considerados como un factor más a tener en cuenta al seleccionar el tratamiento antidiabético. Esto es de especial relevancia en los pacientes con DM2, donde existen diferentes opciones de tratamiento. A pesar de que la evidencia disponible en algunos casos es escasa, el efecto sobre la DMO y el riesgo de fractura de las terapias antidiabéticas desarrolladas más recientemente como pioglitazona, terapias incretínicas e inhibidores de SGLT-2 si está mejor definido. La consideración del riesgo de fractura asociado a las terapias antidiabéticas puede ser de especial relevancia en pacientes con diabetes en los que además existen otros factores de riesgo de osteoporosis y fracturas, como postmenopausia, edad avanzada y complicaciones crónicas macro y microvasculares.

Financiación: La realización de este documento no ha contado con ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con la elaboración de este documento.

Bibliografía

1. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-44.
2. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1338-46.
3. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 2:159-73.
4. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 652-9.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
6. Jang WG, Kim EJ, Bae IH, Lee KN, Kim YD, Kim DK, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone* 2011; 48: 885-93.
7. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 2011; 112: 2902-9.
8. C. Wang, H. Li, S. G. Chen, He JW, Sheng CJ, Cheng XY, et al. The skeletal effects of thiazolidinedione and metformin on insulinresistant mice. *J Bone Miner Metab*. 2012;30:630-7.
9. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2008; 23:1334-42.
10. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48 : 1292-9.

11. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31:845-51.
12. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:134-42.
13. Borges JL, Bilezikian JP, Jones-Leone AR, Acosta AP, Ambery PD, Nino AJ, et al. A randomized, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13:1036-46.
14. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Osteoporos Rep*. 2010; 8:178-84.
15. McCulloch DK. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus DW. En: *UpToDate*, Nathan DM TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Consultado el 20 de octubre de 2015).
16. Bilezikian JP, Josse RG, Eastell R, Lewiecki EM, Miller CG, Wooddell M, et al. Rosiglitazone decreases bone mineral density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 1519-28.
17. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015; 58: 2238-46.
18. Chen HH, Horng MH, Yeh SY, Lin IC, Yeh CJ, Muo CH et al. Glycemic Control with Thiazolidinedione Is Associated with Fracture of T2DM Patients. *PLoS One*. 2015;10: e0135530.

19. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4059-66
20. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009, 180: 32-9.
21. Ma P, Gu B, Ma J, E L, Wu X, Cao J, Liu H. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinases/Akt pathway. *Metabolism* 2010; 59:359-66.
22. MA P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. Extraparacrine roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 307-16.
23. MA P, Bin G, Xiong W, Tan B, Geng W, Li J, et al. Glimepiride promotes osteogenic differentiation in rat osteoblasts via PI3K/Akt/eNOS pathway in a high glucose microenvironment. *PLoS ONE* 2014; 9(11).
24. Fronczek-Sokół J, Pytlík M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 2014;66:412-7.
26. Dutta M, Pakhetra R, Garg M. Evaluation of bone mineral density in type 2 diabetes mellitus patients before and after treatment. *Med J Armed Forces India.* 2012 ;68:48-52.
27. Vestergaard P1, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005;48:1292-9.
28. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:554-60.

29. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013; 30: 527-47.
30. Lapane KL, Jesdale BM, Dubé CE, Pimentel CB, Rajpathak SN. Sulfonylureas and risk of falls and fractures among nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:411-9.
31. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging*. 2015;32:321-7.
32. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016; 82:93-100.
33. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26.
34. Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef C, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014; 68:124-30.
35. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34:2474-6.
36. Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT. Does Sitagliptin Affect the Rate of Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes? Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1963-1969.
37. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:374-7.
38. Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, Garber A, Baeres FM, Thomsen H, Pratley RE. Comparison of the long-term effects of liraglutide and glimepiride monotherapy on

- bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2016;22:406-11.
39. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014; 6:260-6.
40. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015;48:107-15.
41. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int.* 2015;97:104-12.
42. Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, Henry R, Burden AM, Neef C, et al. Use of Glucagon-Like-Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Fracture as Compared to Use of Other Anti-hyperglycemic Drugs. *Calcif Tissue Int.* 2015;97: 506-15.
43. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3:8-10.
44. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44-51.
45. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990–9.
46. Jardiance. Public Assessment Report. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf. Consultado el 15 de Abril de 2016.
47. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF.

Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf.* 2014;37:815-29.

48. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962–71.

49. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:157-66.

50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.

51. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes (T2DM) (abstract). *Diabetes.* 2015;64 Suppl 1: A302 - A303.

52. Wanner Ch, Toto RD, Gerich J, Hach T, Salsali A, Kim G, et al. No Increase in Bone Fractures with Empagliflozin (EMPA) in a Pooled Analysis of More Than 11,000 Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) (abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2013;24 Suppl: S205A.

53. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E735-45.

54. Campos-Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano-Pardo MD, García-Cervigón A. Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density in Type 1 Diabetes. *Osteoporos Int.* 2000;11: 455-9.

55. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59: 174-96.

56. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28:554-60.
57. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebø V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006; 17:495-500.
58. Nicodemus K, Folsom AR. Type 1 and Type 2 Diabetes and Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women. *Diabetes Care.* 2001; 24:1192-7.
59. Ivers QR, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001; 24:1198-203.
60. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:32-8.
61. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:199-203.
62. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1612-7.