



Oral antidiyabetikler ve kemik

Dr. Erman ÇAKAL

Sađlık Bilimleri Üniversitesi

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniđi

Giriş

- ✓ Tip 2 diyabette normal ve artmış kemik yoğunluğuna karşın **kırık riskinde artış** mevcuttur,
- ✓ Bu artış yaş ve hastalık süresi ile artmaktadır,
- ✓ Kalça, ön kol, humerus ve ayakta görülen kırık sıklığı 2.8 kat artarken,*
- ✓ Vertebral kırıkta ise çalışmalara göre farklı sonuçlar vardır **

Eur J Endocrinol. 2009 Feb;160(2):265-73 *

Aging Clin Exp Res 2017; 29:301–309 **

Kırık riskinde artışın nedenleri

- ✓ **Kemik kalitesi ve mimarisinde bozulma, gücünde azalma izlenir**
 - Hipergliseminin olası olumsuz etkileri (osteoblast fonksiyonlarında azalma, osteokalsin düzeylerinde düşme vb)
 - Nöropati ve düşme sıklığında artış
 - İnsülin düzeylerinde yükseklik
 - İleri glikasyon ürünlerinin birikimi (pentosidin vb)
 - Kemik yapımında azalma ve mineralizasyonda bozulma
 - İdrar ile kalsiyum kaybında artış ve
 - **Diyabet tedavisi için seçilen ilaçların kemikler üzerine olumsuz etkileri**

Belirteçler, yolaklar, moleküller

Kemik (+)

- ✓ Kemik spesifik ALP (BsALP)
- ✓ Osteoklasin (OC)
- ✓ Prokollojen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP)
- ✓ Osteoprotegerin (osteoklastik akt.↓)
- ✓ IGF-1
- ✓ AMP kinaz
- ✓ WNT (osteogenezis ↑)
- ✓ Kemik morfogenezik protein 2 (BMP2) (osteoblast ↑)
- ✓ RunX2 (osteoblast ↑)

Kemik (-)

- ✓ Karboksi terminal telopeptid (sCTX)
- ✓ Amino terminal telopeptid (uNTx)
- ✓ RANKL (osteoklastik akt.↑)
- ✓ Sklerostin (WNT inh.)
- ✓ PPAR γ (adipogenezis ↑)
- ✓ FGF 21 (adipogenezis ↑)

Oral antidiyabetikler

- ✓ Metformin
- ✓ Sülfonilüreler
- ✓ Glitazonlar (TZD'ler)
- ✓ İnkretinemimetikler (DPP4 inhibitörleri)
- ✓ SGLT-2 inhibitörleri

Metformin

- ✓ **Yapılan pre-klinik çalışmalarda metforminin;**
 - AMP kinaz aktivasyonu ve BMP-2 ekspresyonu üzerinden osteoblastik farklılaşmayı artırır,
 - RunX2 ve IGF-1 ekspresyonunu artırarak osteoblastik kemik oluşumu, kalsiyum depolanması ve osteokalsin düzeylerinde artış sağladığı, osteoblast apoptozunu geciktirdiği,
 - RunX2 / PPAR γ oranında azalmayı engellediği,
 - Osteoprotegerin düzeylerini artırırken RANKL düzeylerinde azalma sağladığı ve osteoklastik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir.

Metformin

- ✓ ADOPT çalışmasında 12 aylık metformin kullanımı sonrası kadınlarda CTx düzeylerinde hafif artış izlenirken, erkeklerde değişiklik görülmemiştir,
- ✓ Aynı çalışmada kemik yapım belirteçleri ALP ve P1NP düzeyleri metformin alan hem kadın hem de erkeklerde azalırken, parathormon düzeylerinde düşme izlenmiştir.
- ✓ Erkeklerde yapılan başka bir çalışma da ise 24 haftalık tedavi ile sklerostin düzeyleri değişmezken, P1Np ve CTx düzeyleri azalmıştır

Diab Care 2008; 31: 845-51

Osteoporos Int. 2015; 26: 2073-89

Kırık riski artışı ve metformin

- ✓ ADOPT çalışması;
- ✓ 4351 hasta (1840 kadın)
- ✓ Ortalama 4 yıl izlem süresi
- ✓ Hastalar 3 tedavi koluna ayrılmış (Metformin, glibenklamid ve rosiglitazon)
- ✓ Erkeklerde **89 kırık** olgusu var, gruplara göre farklılık izlenmemiştir.

Kırık riski artışı ve metformin

- ✓ Kadınlarda 200 kırık olgusu bildirilmiş
- ✓ Metformin kolunda kadınlarda **59 kırık olgusu** var
- ✓ 5 yıllık kümülatif kırık insidansı metformin kolunda % **5.6**,
sülfonilüre grubu ile benzer, rosiglitazondan ise daha iyi bulunmuş

Metformin

- ✓ **Kemik üzerine güvenirlilik profili iyi gözükmemektedir, fakat kemik koruyucu etkilerini göstermek için randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.**

Sülfonilüreler

- ✓ **Yapılan pre-klinik çalışmalarda sülfonilürelerin;**
 - PI3K / Akt yolağı üzerinden osteoblast farklılaşması ve çoğalmasını arttırdığı,
 - Yüksek glukoz düzeylerinden kaynaklanan osteoblast hasarını önledikleri,
 - ALP aktivitesi ve osteokalsin mRNA düzeylerini arttırdığı,
 - IGF-1 düzeylerinde düzelme ve artış sağladıkları gösterilmiştir,

Sülfonilüreler

- ✓ ADOPT çalışmasında hem kadın hem de erkeklerde CTx düzeylerinde azalma, P1NP düzeyinde çok hafif artış ve ALP düzeylerinde düşme izlenmiştir,
- ✓ Japonya' da post menapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise sülfonilüre almayan gruba göre sülfonilüre kullananlarda uNTX düzeylerinin anlamlı düştüğü bildirilmiştir.

Kırık risk artışı ve SU

- ✓ ADOPT çalışması kadınlarda glibenklamid kolunda **49 olguda kırık** izlenmiş, 5 yıllık kümülatif kırık insidansı % **5.7** olarak bildirilmiştir (metformin benzer),
- ✓ İskoçya' da yatan hastalarda (200 bin olgu) yapılan, ortalama 9 yıl takipli çalışma da ise uzun süre sülfonilüre kullanımı ile kalça kırığı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir,
- ✓ Yaşlı erkeklerde yapılan, MrOS çalışmasında ise non-vertebral kırıklarda sülfonilüre kullanımının risk faktörü olarak görüldüğü raporlanmıştır

Sülfonilüreler

- ✓ Az sayıda pre-klinik ve klinik çalışması bulunmasına karşın, sülfonilüreler diyabetik hastalarda **kırık riski artışına yol açmıyor** gibi görünmektedir

Glitazonlar (TZD'ler)

- ✓ PPAR ailesi, tümörögenesis, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile hücre gelişimi ve farklılaşması üzerine etkili çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyen nükleer reseptör proteinleri ve transkripsiyon faktörleridir,
- ✓ Glitazonlar ise PPAR gama spesifik agonistidir,
- ✓ PPAR gama, kemik iliği mezenkimal kök hücreleri tarafından da eksprese edilir ve MKH farklılaşmasında kritik rol alır.

Glitazonlar (TZD'ler)

- ✓ **Yapılan pre-klinik çalışmalarda glitazonların;**
 - İnvitro ve invivo çalışmalarda kemik iliği mezenkimal kök hücrelerindeki PPAR gama aktivasyonu ve RunX2 yolağı inhibisyonu ile adipogenezis artarken, osteoblast farklılaşması azalmaktadır. Böylece osteoblast havuzu küçülürken, apoptozu artmakta ve kemik yapımı azalmaktadır,
 - Yine başka bir rat modeli çalışmasında kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde rosiglitazon ile Runx2 inhibisyonu ve FABP4 ekspresyon artışı ile beraber adipogenik farklılaşma da artış gösterilmiştir.

Glitazonlar (TZD'ler)

- ✓ Randomize kontrollü başka bir çalışmada ise 6 ay süre ile pioglitazon tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalara ait kemik iliği örneği incelemelerinde plasebo grubuna göre, pioglitazon grubunda osteoblastik farklılaşmada azalma, RunX2 ve osteokalsin RNA düzeylerinde düşme ile beraber adipositer koloni sayısında ise artış izlenmiştir

Glitazonlar (TZD'ler)

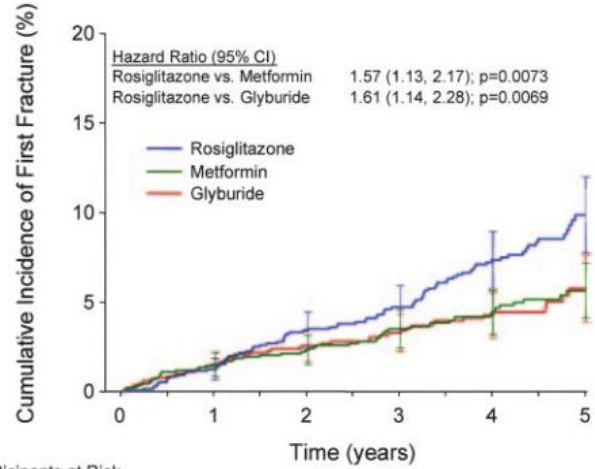
- ✓ 18'i randomize kontrollü, 20 çalışmanın değerlendirildiği meta analizde
- ✓ 3743 katılımcı (% 50'si kadın), ortalama yaş 56
- ✓ 12 çalışmada rosiglitazon, 8'inde pioglitazon kullanılmış
- ✓ Lumbal, proksimal femur ve ön kol KMY'lerinde 3-24 aylık glitazon tedavisi ile % 0.7-1.1'lik düşme (plasebo ve metformine göre) izlenmiştir,
- ✓ Kemik kaybı tedavinin 6. ayı sonrası başladığı,
- ✓ 1 yıldan uzun süreli 3 çalışmadan birinde lumbal KMY kaybı 56. haftaya göre, 80. haftadan sonra daha fazla olarak bildirilmiştir,
- ✓ Diğer bir sonuç ise, glitazon tedavisi kesildikten sonra da erken dönemde kemik kaybının yerine koyulamadığıdır.

Glitazonlar (TZD'ler)

- ✓ ADOPT çalışmasında ise; kadınlarda rosiglitazon kolunda **92 olguda kırık** izlenmiş, 5 yıllık kümülatif kırık insidansı % **9.8** olarak bildirilmiştir (metformin % 5.6, glibenklamid ile % 5.7),
- ✓ RECORD çalışmasında alt ve üst ekstremitte kırıklarında kadınlarda anlamlı artış izlenirken, erkeklerde fark görülmemiştir,
- ✓ PROACTIVE çalışmasında da pioglitazon ile benzer şekilde kadınlarda periferik kırık sıklığında artış izlenirken erkeklerde farklılık görülmemiştir.

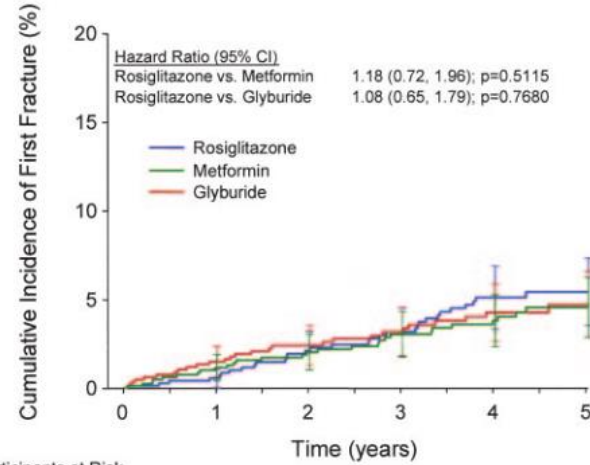
ADOPT çalışması

A



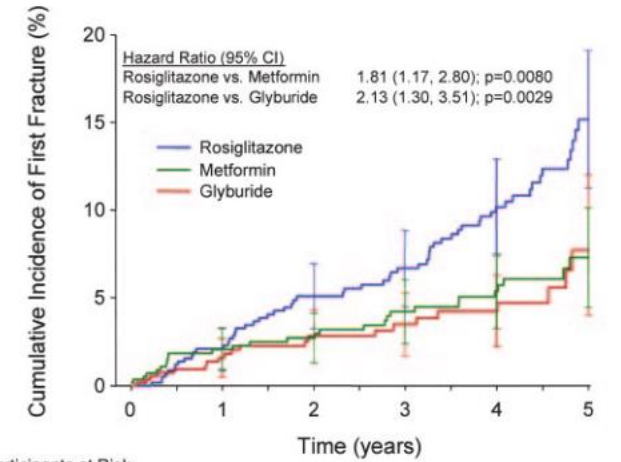
Participants at Risk	0	1	2	3	4	5
Rosiglitazone	1456	1190	1041	916	757	294
Metformin	1454	1186	1050	917	750	302
Glibenclamide	1441	1095	935	760	580	201

B



Participants at Risk	0	1	2	3	4	5
Rosiglitazone	811	676	593	522	432	167
Metformin	864	722	636	551	457	185
Glibenclamide	836	660	574	481	371	134

C



Participants at Risk	0	1	2	3	4	5
Rosiglitazone	645	514	448	394	325	127
Metformin	590	464	414	366	293	117
Glibenclamide	605	435	361	279	209	67

A; tüm hastalar, B; erkek, C; kadın

Glitazonlar (TZD'ler)

- ✓ Pre-klinik ve klinik çalışma verilerine göre glitazonlar ile kırık riski artışı arasında anlamlı bir ilişki vardır,
- ✓ Klinik çalışmalar ile bu ilişki kadınlarda ve özellikle postmenapozal kadınlarda ön plandadır,
- ✓ İlaç kullanım süresi ile kırık riski artmaktadır

İnkretinemimetikler (DPP4 inhibitörleri)

- ✓ **Pre-klinik çalışmalarda inkretin etki ile;**
- ✓ Osteokalsin ekspresyonunda artış yanısıra kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde PPAR gama ekspresyonunda azalma sağlayarak adiposit farklılaşmasını önlerler,
- ✓ Yine exendin 4 ile kemik yapım belirteçlerinde ve RunX2 ekspresyonunda artış izlenirken, WNT yolağı üzerine etkileri ve sklerostin düzeylerinde düşme bildirilmiştir (**kemik yapımında artış**)
- ✓ Exendin 4 ve GLP-1 ile osteoprotegerin/RANKL oranında artma ve kalsitonin düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (**kemik rezorpsiyonunda azalma**)
- ✓ DPP4 ile yapılan çalışma sonuçları ise çelişkili ve güçlü kanıtlar yoktur

Kırık risk artışı ve DPP4 inhibitörleri

- ✓ 28 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde;
- ✓ Ortalama takip süresi 35 hafta, 7 çalışmada takip süresi 1 yılın üzerinde,
- ✓ 21.000 hasta (11880' i DPP4 kullanıyor),
- ✓ Çalışmaların hiçbirinde sonlanım noktası kırık değil (kırık istenmeyen olay)
- ✓ 63 kırık olgusu var, bunların 26'sı DPP4 inhibitörü kullanmakta,
- ✓ Sonuç; DPP4 inh. tedavisi azalmış kırık riski ile ilişkilidir

DPP4 inhibitörleri

- ✓ Az sayıda pre-klinik ve klinik çalışma bulunmasına karşın, DPP4 inhibitörlerinin diyabetik hastalarda **kemik üzerine olumsuz herhangi bir etkileri yoktur.**

SGLT-2 inhibitörleri

- ✓ **SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili yeter sayıda prelinik çalışma yoktur,**
- ✓ Rat ve fareler ile yapılan çalışmalarda; dapagliflozin ile doku mineralizasyonu ve trabeküler kemikte artma,
- ✓ İpragliflozin sonrası KMY değişiklik olmaması,
- ✓ Canagliflozin ile kemik yapım belirteçlerinde değişiklik görülmemesi buna karşın PTH düzeylerinde artış bildirilen sonuçlardır

SGLT-2 inhibitörleri

- ✓ Güncel verilerde; SGLT-2 kullanımı ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasında değişme ve fosfor düzeylerinde artış,
- ✓ Bu artışa bağlı PTH ve FGF 23 düzeylerinde yükselme,
- ✓ 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerinde düşme ve intestinal kalsiyum emiliminde azalma gibi olası sonuçların kemik kitlesi ve kırık riski üzerine etkilerine dikkat çekilmektedir.

Kırık risk artışı ve SGLT-2'ler

- ✓ **Dapagliflozin** ile tip 2 diyabetik erkek ve post menopozal kadınların yer aldığı çalışmada 50 ve 102. haftalarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde ve KMY değişiklik izlenmemiştir,
- ✓ Kırık insidansı % <1.6 olarak verilmiş, plasebo ve diğer karşılaştırıldığı ajanlara göre kırık riskinin benzer olduğu raporlanmıştır,
- ✓ 2 yıl sonunda tedavi gruplarında birer kırık olgusu bildirilmiştir.
- ✓ İlimli kronik böbrek hastalığı olanlarda yapılan başka bir çalışmada ise Dapagliflozin ile tedavide plaseboya göre kırık riskinde anlamlı artış izlenmiştir.

Kırık risk artışı ve SGLT-2'ler

- ✓ **Empagliflozin** kardiyovasküler güvenirlilik çalışması EMPA-REG sonuçlarında ise, 3 yıllık takip süresince kırık insidansı;
 - Plasebo grubu; % 3.9
 - Empa 10 mg; % 3.9
 - Empa 25 mg; % 3.7 benzer olarak bildirilmiştir
- ✓ Alt grup analizinde ise GFR <60 ml/dk olan grupta da kırık insidansı plasebo % 5.9, Empa için % 4.7 olarak verilmiştir.

Kırık risk artışı ve SGLT-2'ler

- ✓ **Canagliflozin** ile kardiyovasküler güvenlik çalışması CANVAS'ta (4327 katılımcı) alt ve üst ekstremitelerde kırık riskinde artış görülmüştür,
- ✓ Plasebo ile % 2.6, canagliflozin grubu; %4
- ✓ Diğer randomize kontrollü 8 çalışmasında (5867 katılımcı) ise bu yönde bir veri yoktur,
- ✓ CANVAS çalışmasında, kardiyovasküler hastalığı olan, GFR kısmen düşük ve diüretik kullanım oranı yüksek olan yaşlı bireyler yer almaktadır,
- ✓ Kırık risk artışı kemik üzerine olası olumsuz etkiler yanı sıra düşmeler ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır.

SGLT-2 inhibitörleri

- ✓ Etki mekanizmaları nedeniyle endişe duyulmakla birlikte kırık riski ile ilişkisinin gösterilebildiği bu grup tek ajan hala **Canagliflozindir**,
- ✓ Eylül 2015'te FDA Canagliflozin kullanan hastalarda fraktür riskinde artış ile ilgili bir uyarı yayınlamıştır

	Bone biomarkers		BMD	Fracture
	Bone formation	Bone resorption		
Metformin	↓/=	↓/=	=/↑	↓/=
Sulfonylureas	↑/=	↓/=	–	↓/=
Thiazolidinediones	↓↓/=/↑	↑↑/=	↓↓/= ^a	↑↑/=
Incretin				
GLP-1 analogue	=	↓↓ ^b	↑/=	=
DPP-4 inhibitor	↓/=	=	–	↓/=
SGLT2	=	=	=	=/↑

^a The latest evidence of Bone and colleagues showed no effects of PIO on BMD (Bone HG et al. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4691–701)

^b GLP-2 administration



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGI	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated CrCl < 30 Possible Benefit of Liraglutide	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m ² Genital Mycotic Infections Possible Benefit of Empagliflozin	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin	Neutral	Moderate	More CHF Risk	Neutral	Neutral	More CHF Risk	Neutral
ASCVD		Possible CV Benefit	Possible CV Benefit	Neutral		May Reduce Stroke Risk	?	Benefit	Safe	Neutral	
BONE	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Occurring in T2D in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects
 ■ ? Uncertain effect
 * FDA indication to prevent CVD death in diabetes plus prior CVD events

Dual Therapy**Metformin +****Lifestyle Management**

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Sonuç olarak

- ✓ Tip 2 diyabet tedavisinde oral antidiyabetik seçimin de **kemik üzerine etkiler** diğer co-morbid durumlar kadar önemli ve göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur

**Sabrınız ve dikkatiniz için
teşekkürler**

