

# Antidiyabetik İlaçların Kemik Üzerindeki Etkileri

## Bone Effects of Antidiabetic Drugs: Review

Muhammed KIZILGÜL,<sup>a</sup>  
Tuncay DELİBAŞI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2014

*Bu derleme 50. Ulusal Diyabet Kongresi  
(23-27 Nisan 2014, Antalya)'nde  
Prof.Dr.Tuncay Delibaşı tarafından  
"Diyabet Tedavilerinin Kemik Üzerine Etkileri"  
konu başlığıyla anlatılmıştır.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Muhammed KIZILGÜL  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
muhammedkzgj@gmail.com

**ÖZET** Diabetes mellitus (DM) iskelet sistemini olumsuz etkileyerek osteoporoz ve kırık riskini artırır. Diyabetik hastalarda osteoblast aktivitesi multifaktöriyel olarak etkilenir. Tip 1 DM iskelet sistemini Tip 2 DM'ye göre daha fazla etkilemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) yüksek kalabilmektedir. Fakat bu durum kemik kalitesi bozulduğu için hastaları kırık riskine karşı korumamaktadır. Klinik olarak in vivo ve in vitro çalışmaların hepsi insülinin proosteoblastik mekanizmalarla kemik formasyonunu iyileştirdiğini desteklemektedir. İnsülin eksikliği olan hayvan modelleri, insülin tedavisiyle önlenebilen kemik mikroyapısında anormalliklerle ilişkilidir. İnsülin anabolik bir ajan olduğundan kemiği korur ve kemik kuvvetini artırır, fakat Tip 2 DM'nin erken safhalarında olduğu gibi belirli hiperinsülinemik durumlarda kırık riski artmaktadır. Bu durum, diyabetin kemik üzerinde multifaktöriyel etkilerinin olduğunu düşündürmekte ve insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasında bir eşik değerinin olabileceğini desteklemektedir. Metformin veya sülfonilüre kullanımının kemik üzerinde pozitif etkileri vardır ve kırık riskini azaltırlar. Tiazolidinedion (TZD)'lar peroksizom-proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR-γ) aktivasyonu ile osteoblast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe ederek kemik yoğunluğunu azaltabilirler. Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler TZD'lerin kırık riskini artırdığını göstermiştir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri KMY üzerinde nötral etkilidirler ve kırık riskini artırmazlar. Hatta bazı çalışmalarda kırık riskini azalttıkları belirtilmiştir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin KMY üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını artırmazlar. Yeterli glisemik kontrol hem Tip 1 hem Tip 2 DM'de kemik dokusunun bozulmasını engelleyen önemli bir faktördür.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; kemik yoğunluğu; kırıklar, kemik

**ABSTRACT** Diabetes mellitus (DM) adversely affects bone and there is an increased risk of osteoporosis and fractures in diabetic patients. In diabetic patients, osteoblast activity is affected by different mechanisms. In Type 1 DM, bone is affected more seriously than Type 2 DM. Although bone mineral density (BMD) can remain high in Type 2 diabetic patients this does not protect against fractures due to deterioration of bone quality. Clinically all in vivo and in vitro studies suggest insulin enhance bone formation by proosteoblastic mechanisms. In animal models lack of insulin is associated with abnormalities of bone microarchitecture and this situation can be prevented with insulin replacement. Insulin can protect and increase bone strength because it is an anabolic agent but in certain hyperinsulinemic situations such as Type 2 DM, fracture risk is increased. This emphasizes the multifactorial nature of the effects of diabetes on bone and may put forward a threshold for insulin in promoting healthy bone. Metformin or sulfonylureas have positive effects on bone and they decrease the risk of bone fractures. Thiazolidinediones (TZD) decrease bone mineral density by which the mechanisms are inhibiting osteoblast differentiation and affecting peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR-γ) activation. In recent randomized controlled trials and meta-analysis have shown TZD's increase the risk of fractures. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors have neutral effects on BMD and they do not increase fracture risk and even in some studies it have been indicated they decrease the fracture risk. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors have minimal effects on BMD and they do not increase fracture incidence. In both Type 1 and Type 2 DM adequate glycemic control may be an important factor in preventing bone tissue impairment.

**Key Words:** Diabetes mellitus; bone density; fractures, bone

**D**iabetes mellitus (DM) iskelet sistemini olumsuz etkileyerek osteoporoz ve kırık riskini arttırır. Tip 1 DM iskelet sistemini, insülinin ve diğer pankreatik enzimlerin kemik anabolik etkilerinin yokluğuna bağlı olarak, tip 2 DM'ye göre daha fazla etkilemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) yüksek kalabilmektedir. Fakat bu durum kemik kalitesinin bozulması sebebiyle hastaları kırık riskine karşı korumamaktadır.<sup>1</sup> DM ile KMY'nin kaybına bağlı oluşan osteoporoz arasındaki ilişki ilk kez 1940'lı yıllarda tanımlanmıştır.<sup>2</sup>

Kalsiyum metabolizması, kemik metabolizması ve kırık riski DM'si olan hastalarda çeşitli sebeplerden dolayı etkilenmektedir. DM'si olan hastalarda intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır ve renal kalsiyum atılımı artar. Bu durum düşük renal 1a-hidroksilaz aktivitesi ile beraber magnezyum eksikliğine bağlı olabilecek uygunsuz düşük plazma paratiroid hormon (PTH) düzeyi ile ilişkili olabilir.<sup>3</sup> İskelet sistemi hasarında, azalmış ya da artmış insülin ve "insulin like growth factor-1 (IGF-1)" düzeyleri ile kemik dokusunda glikasyon son ürünlerinin toplanması da rol oynuyor olabilir.<sup>4</sup> Tip 1 DM'li hayvan modellerinde kemik kaybı, azalmış osteoblast aktivitesi, artmış kemik iliği adipozitesi, osteoblast ölümü ve ilik inflamasyonu olduğu tespit edilmiştir.<sup>5,6</sup>

Çoğu çalışmada, DM'li hastalarda HbA1c düzeylerinin artmasıyla kemik yıkım ürünlerinin ve kemik rezorpsiyonunun arttığı belirtilmiştir.<sup>7</sup>

Artmış kırık riski makrovasküler komplikasyonlar, diyabetik göz, böbrek hastalıkları ve nöropati gibi diyabetik komplikasyonlarla daha da artmaktadır. DM'nin endotelial disfonksiyon yapması da KMY'nin azalmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>8</sup> Ek olarak hastalığın süresi, yaşlanma, eski kırık varlığı ve kortikosteroid kullanımı da daha yüksek kırık riskine katkı yapmaktadır.<sup>9</sup>

Yaşlı ve kadın diyabet hastaları, özellikle de insülin kullananlar, düşme açısından daha yüksek riske sahiptirler. Artrit varlığı, zayıf denge, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, zayıf görme, uyku ve anksiyete için kullanılan ilaçlar bu artmış riskin sebepleridir.<sup>10</sup>

Hayvan modellerinde, diyabet kontrolünün iyileşmesinin, diyabete bağlı histomorfometrik kemik değişikliklerini geri çevirebileceği gösterilmiştir.<sup>11</sup> Gözlemsel çalışmalarda, daha iyi glukoz kontrolü ile idrar kalsiyum kaybının geri döndürülebileceği ve KMY'de düzelme olabileceği vurgulanmıştır. Aynı zamanda diyabetiklerde daha iyi metabolik kontrolle kırık riskinin azalabileceği belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Bu çalışmada amacımız, DM tedavisinde kullanılan ilaçların kemik dokusu ve kırık riski üzerindeki etkilerini incelemektir.

## İNSÜLİNİN ETKİLERİ

İnsülin sinyalizasyon düzeneği, açık bir biçimde kemik büyümesi ve kemik formasyonu ile ilişkilidir. Klinik olarak in vivo ve in vitro çalışmaların hepsi insülinin proosteoblastik mekanizmalarla kemik formasyonunu iyileştirdiği bilgisini desteklemektedir. İnsülin eksikliği olan hayvan modelleri, insülin tedavisiyle önlenemeyen kemik mikroyapısında anormalliklerle ilişkili bulunmuştur. Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, insülinin anabolik bir ajan olarak kemik formasyonu üzerindeki etkileriyle kemik kuvvetini artırdığı sonucuna ulaşılabilir. Fakat Tip 2 DM gibi hiperinsülinemik durumlarda kalıcı kırık riski vardır. Bu durum, diyabetin kemik üzerinde multifaktöriyel etkilerinin olduğunu düşündürmekte ve insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasında bir eşik değerinin olabileceğini desteklemektedir.<sup>13</sup>

İnsülin tedavisi alan Tip 2 DM hastalarında kırık insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olsa da aksini gösteren çalışmalar da vardır.<sup>14-16</sup> Bu durum hipoglisemik episodların ve düşme riskinin daha yüksek olmasına bağlanabilir. İnsülin tedavisi alan hastalarda diyabet komplikasyonlarının ve komorbid durumların yüksek prevalansının belirgin artmış kırık insidansına katkıda bulunmasına rağmen çoğu çalışma komorbid durumlar için düzenleme yapmamıştır. Antidiyabetik ilaç seçiminde kemik kırıklarının da tedavi sonuçlarını arasında değerlendirilmesi, özellikle yaşlı Tip 2 DM hastalarında önem arz etmektedir.<sup>17</sup>

İnsülinin kemik üzerinde anabolik etkileri olduğu bilinmektedir, fakat diyabetik hastalarda in-

sülin tedavisinin kemik üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda insülin tedavisi artmış vertebral kırık riski ile ilişkilendirilmiş olsa da bu etkinin insülin tedavisi alan hastaların daha uzun süreli ve/veya komplikasyonlu hastalıklarının olduğu veya daha yüksek hipoglisemi riskine sahip olmalarıyla ilgili olduğu öne sürülmektedir.<sup>18</sup>

## METFORMİNİN ETKİLERİ

Metformin, karaciğerde glukoz üretimini suprese ederek etki gösteren ve Tip 2 DM'lilerde ilk seçenek tedavi olarak kullanılan ilaçlardan biridir.<sup>19</sup> Metformin ile in vitro olarak yapılan çoğu çalışmada, metforminin osteojenik olduğu ve AMP kinaz iletim yolağı aktivasyonu ile osteoblastların diferansiyasyonu ve mineralizasyonunu indüklediği ve bunun yanında metforminin sadece diyabetlilerde değil, aynı zamanda osteoporoz hastalarında da kemik formasyonunu uyararak faydalı olabileceği bildirilmiştir.<sup>20,21</sup> Rat kemik iliği mezenkimal hücre kültürlerinde, metformin, adiposit diferansiyasyonunu inhibe etmekte ve osteoblast diferansiyasyonunu uyarmaktadır.<sup>22</sup> Metformin, osteoblastlarda reseptör aktivatör nükleer faktör kapp ligand (RANKL) ekspresyonunu azaltmakta ve osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu uyarmaktadır. Ek olarak, overektomize farelerde osteoklast diferansiyasyonunu inhibe ederek kemik kaybını önlemektedir.<sup>23</sup>

Ayrıca, farelerde yapılan bir çalışmada metforminin rosiglitazon ile beraber verilmesiyle, rosiglitazonun kemik üzerindeki antiosteojenik etkilerini önlediği belirtilmiştir.<sup>24</sup> Başka bir çalışmada ise overektomize farelerde metforminin KMY ve kırık iyileşmesi üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir.<sup>25</sup> Geniş ölçekli bir vaka-kontrol çalışmasında, diyabetik hastalarda metformin tedavisinin kırık riskini azalttığı belirtilmiştir.<sup>15</sup> Fakat bu bulguların tersine, "A Diabetes Outcome progression Trial (ADOPT)" çalışmasında ilginç olarak, Tip 2 DM'lilerde kemik formasyonu belirteçlerinin metformin kullananlarda azaldığı görülmüştür, fakat aynı zamanda bir osteoklast belirteci olan C-terminal telopeptidin azaldığı da gözlemlenmiştir.<sup>26</sup> Tip 2 DM'lilerde metformin kullanımı osteositler tarafından üretilen ve kemik yapımını azaltan sklerostinin serumdaki düzeylerini azaltmaktadır.<sup>27</sup>

Sonuç olarak bu veriler, metforminin kemik metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

## TIAZOLİDİNEYONLARIN ETKİLERİ

Tiazolidinedion (TZD)'lar, peroksizom-proliferatör-aktif edici reseptör-gama (PPAR $\gamma$ )'nın selektif ligandıdır ve Tip 2 DM'deki temel problem olan insülin direncine karşı geliştirilen ilaçlardandır.<sup>28</sup> TZD'lerin karaciğer, iskelet sistemi, kas, yağ dokusu ve endotel üzerinde etkileri vardır. TZD'lerin kemik üzerindeki etkilerini PPAR- $\gamma$  üzerinden yapıyor olması muhtemeldir.<sup>29</sup> TZD'ler PPAR- $\gamma$  aktivasyonu ile osteoblast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe ederek KMY'yi azaltabilir. Aslında PPAR- $\gamma$  aktivasyonu multipotent mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlar yerine adipositlere dönüşmesini indükler ve osteoblast apoptozunu artırır. Diğer yandan, TZD'lerin insülin sensitize edici etkisi, dolaşan insülin seviyesini azalttığından, insülinin kemik üzerindeki anabolik etkisini azaltmış olur.<sup>30,31</sup>

Rosiglitazon verilen farelerde yapılan çalışmalarda, trabeküler kemik hacmi ve KMY'nin azaldığı tespit edilmiştir.<sup>32-35</sup>

Farklı çalışmalarda, PPAR agonistlerinin KMY üzerinde negatif etkileri olduğu ile endişeler ortaya çıkmıştır.<sup>36,37</sup> Rosiglitazon verilen sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında kısa süreli tedavinin kemik yapımını inhibe ederek iskelet sistemi üzerinde zararlı etkilere yol açtığı saptanmıştır.<sup>38</sup> ADOPT çalışmasında rosiglitazon kullanan grupta; metformin ve gliburid grubuna göre alt ve üst ekstremitelerde kırık insidansı belirgin olarak artmıştır.<sup>25</sup>

Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ve meta-analizlerde de bu olası risk gözlemlenmiştir.<sup>39,40</sup> Loke ve ark.nın yaptığı meta-analizde, uzun süreli TZD kullanımının Tip 2 DM'li erkek hastalarda kırık riskini arttırmadığı, Tip 2 DM'li kadın hastalarda kırık riskini iki kat artırdığı ve TZD maruziyetinin lomber vertebra ve kalça KMY'sinde belirgin değişikliğe neden olduğu tespit edilmiştir.<sup>41</sup> Yaşlanma ve östrojen eksikliği, TZD tedavisine bağlı kemik kaybını artırıcı faktörlerdir.<sup>42</sup>

PERISCOPE çalışmasında pioglitazon kullanan hastalarda kırık yüzdesi yüksek bulunmuştur.<sup>43</sup> Pioglitazon ile ilgili çalışmalarda kırık riskinin özellikle postmenopozal kadınlarda arttığı belirtilmektedir. Kadın hastalarda pioglitazon kullanımına bağlı oluşan kırıklar çoğunlukla distal üst ekstremitede (ön kol, el ve el bileği) veya distal alt ekstremitede (ayak, ayak bileği ve tibia) meydana gelmektedir.<sup>44</sup> Pioglitazon kullanımı prediyabetiklerde de vücudun çeşitli bölgelerinde KMY'yi azaltmaktadır.<sup>45</sup> Tip 2 DM'li erkek hastaların dâhil edildiği bir çalışmada 24 haftalık pioglitazon kullanımının; sklerostin düzeylerini artırdığı ve bu artışın kemik kırılabilirliğindeki artışın patogeneziyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>27</sup>

Fakat tüm bu verilerin tersine, bir çalışmada Tip 2 DM'si ya da bozulmuş glukoz toleransı olanlarda pioglitazon tedavisinin KMY veya kemik döngüsü üzerine etkisi olmadığı öne sürülmüştür.<sup>46</sup>

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, hem pioglitazonun hem de rosiglitazonun KMY'yi azalttığı ve kırık riskini artırdığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Kırık riski yüksek olan hastalarda bu ilaçların kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır.

## SÜLFONİLÜRELERİN ETKİLERİ

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerinde ATP-duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu stimüle ederler.<sup>47</sup> Hâlâ DM hastalarının büyük bir kısmı sülfonilüreleri kullanmaktadır. Sülfonilüre grubu ilaçlar ilk kez oral antidiyabetik başlanacak hastaların yaklaşık olarak %25'ine reçete edilmektedir.<sup>48</sup>

Diyabetik hastalarda sülfonilüreler kalça, ön kol ve vertebrada kırık riskini azaltır.<sup>15</sup> Tip 2 DM'li hastalarda gliburid tedavisi ile bir kemik yıkım belirteci olan C-terminal telopeptidin azaldığı gözlemlenmiştir.<sup>25</sup> Diyabetiklerde serum IGF-1 düzeyleri azalmakta ve insülin tedavisi IGF-1 eksikliğini düzeltmektedir. İnsüline göre daha az etkili olmasına rağmen glimepid tedavisi ile anlamlı IGF-1 artışı görülmektedir.<sup>49</sup> Sülfonilürelerin yararlı etkilerini IGF-1 sekresyonunu artırma aracılığıyla meydana getirmesi olasıdır.

Ma ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, glimepidin osteoblastlardaki PI3K/Akt fosforilasyonunu uyararak yüksek glukozun PI3K/Akt yolağıyla oluşturduğu hasarı azalttığı gösterilmiştir.<sup>50</sup>

C-peptid kondrositlerin proliferasyonunu uyandırır, bu nedenle bu durum C-peptidin büyüme faktör aktivitesi olduğuna işaret etmektedir.<sup>51</sup> Sülfonilüreler endojen C-peptid ve proinsülini artırdığından KMY'nin tedavi ile artması beklenen bir durumdur. Bunun yanında insülin de C-peptid salınımını azalttığı için ters etkilere sahiptir.<sup>52</sup>

Sülfonilürelerin kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bilgi vardır. Buna rağmen sülfonilürelerin kemik üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu söylemek mümkündür.

## İNKRETİNLERİN ETKİLERİ

İnkretinler glukoz bağımlı yolla pankreatik hücrelerden insülin salınımını uyarır ve GLP-1 pankreatik hücrelerden glukagon salınımını inhibe eder. GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri, inkretin reseptör sinyallerini potansiyelize ederek etkilerini gösteren Tip 2 DM tedavisinde kullanılan yeni nesil ilaçlardır.<sup>53</sup> Kemik döngüsü, yemek alımıyla enerjisini karşılayan dinamik bir süreçtir. Özellikle geceleri gıda alımının olmaması nedeni ile dolaşan kalsiyum düzeyinin ayarlanması için kemik rezorpsiyonu artabilir. Yemek alımından sonra kemik rezorpsiyonu gereksiz olduğundan inhibe edilir. Bu mekanizma, yemeğin alınmasını takiben salınan gastrointestinal hormonlar tarafından gerçekleştiriliyor olabilir.<sup>54</sup> Bu hipotez ile uyumlu olarak; parenteral beslenme ile azalmış KMY'nin ilişkili olması inkretin hormonların kemik döngüsünde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.<sup>55</sup>

İnkretin hormonları, indirekt olarak insülin sekresyonunu artırarak ve aynı zamanda osteoblastlar üzerinde direkt etki ile osteoblastogenezi uyarır. GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin spesifik olarak osteoblastogenezi stimülasyonunu "wnt/beta-catenin" yolağı ve/veya artmış OPG/RANKL oranı ile oluşturduğu öne sürülmektedir.<sup>56,57</sup> GLP-1R agonistleri kemirgenlerde kemik formasyonunu uyarmaktadır.<sup>58</sup>

Tip 2 DM hastalarında uzun süreli GLP1 analogu olan ekstenatid enjeksiyonunun kırık riskinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir.<sup>59</sup> DPP-4 inhibitörü olan vildagliptin ile tedavi, plasebo ile kıyaslandığında, dolaşan kemik rezorpsiyon belirteçlerini ve kalsiyum homeostazını etkilememektedir.<sup>60</sup> Monami ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde DPP-4 inhibitörü kullanan hastalarda kemik kırık riskinin daha düşük olabileceği gösterilmiştir.<sup>61</sup>

İnkretinler kemik hücreleri üzerinde direkt etki ile ya da indirek olarak tiroid C hücreleri ve kalsitonin aracılığıyla kemik metabolizması üzerine etki eder. Kemik üretimine katkıda bulunur ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Böylece kemik kuvvetini artırır.<sup>62</sup> Bu nedenle GLP-1R<sup>-/-</sup> farede kalsitonin eksikliği osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır.<sup>63</sup>

İnkretin hormonların kemik üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1'de görülmektedir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri KMY üzerinde nötral etkilidir ve kırık riskini arttırmazlar.

## GLİFLOZİNLERİN ETKİLERİ

Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri üriner glukoz atılımını insülin sekresyonu veya etkisinden bağımsız olarak artıran yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfıdır.<sup>72</sup> SGLT-2'nin selektif inhi-

bisyonu diyabetik hastalarda üriner glukoz atılımını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. SGLT-1 veya SGLT-2 işlevi engellenmiş farelerde yapılan deneylerde azalmış KMY'ye ait kanıt saptanmamıştır.<sup>73</sup>

On iki hafta dapagliflozin alan hastaların incelendiği bir çalışmada, serum 1.25-dihidroksivitamin D ve 25-hidroksivitamin D düzeyleri bazal değerlere göre değişiklik göstermemiştir. Ortalama paratiroid hormon seviyelerinde küçük artışlar olmuştur. Dapagliflozinin yüksek dozlarında fosfat düzeylerinde artış olmuştur.<sup>74</sup>

Diyabet hastalarında artmış idrar miktarı idrarla minerallerin kaybına yol açmaktadır. Küçük kısırsüreli çalışmalar dapagliflozinin kemik yapım belirteçleri, kemik yıkımı ve/veya KMY üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir.<sup>75</sup> Yüz iki hafta süreyle dapagliflozin verilen hastaların alındığı bir çalışmada, dapagliflozinin kemik döngüsünün belirteçlerini veya KMY'yi etkilemediği saptanmıştır.<sup>76</sup>

Pioglitazon monoterapisi ile pioglitazona dapagliflozin eklenmesinin HbA1c üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada serum kalsiyum, magnezyum, fosfor ve 25-hidroksivitamin D düzeylerinde gruplar arası farklılık görülmemiştir. Sadece pioglitazon alan gruba göre klinik önemi olmayan serum paratiroid hormon ve kemik belirteçlerinde (serum prokollajen tip 1 N-telo-peptid, tip 1 kollajenin COOH-terminal telopeptidi, tip 1 kollajenin

**TABLO 1:** İnkretin hormonlarının kemik metabolizması üzerine etkileri.

Çalışma olguları	İnkretin hormonlar	Kemik üzerine etkileri	Referans
Postmenopozal kadınlar	GLP-2	Kortikal kemikte KMY ↑, s-CTX ↓, s-kalsiyum ve s-fosfat ↔	50
İnsan osteoblastik benzeri hücreler	GIP	Tip 1 kollajen ↑, alkalin fosfataz ↑, osteoblast benzeri hücre aktivitesi ↑	64
Overektomize fareler	GIP	KMY ↑	65
Fare osteoklast benzeri hücreler	GIP	Aktif kemik rezorpsiyonu ↓	66
GLP-1 R <sup>-/-</sup> fare	GLP-1	Kortikal KMY ↓	67
GIPR <sup>-/-</sup> fare	GIP	Kemik formasyonu ↓, kemik rezorpsiyonu ↑, KMY ↓	68
GIP overekspresye transjenik fare	GIP	KMY ↑	69
Fare C hücre ailesi	GLP-1	Kalsitonin ve kemik rezorpsiyonu ↑	58
Tip 2 diyabetik fareler, insülin dirençli fareler	GLP-1	Osteokalsin ↑, osteoprotegerin ↑	70
Tip 2 diyabetik fareler, insülin dirençli fareler	Exendin-4	KMY ↑	54
MC3T3-E1 osteoblastik hücreler	GLP-1	Osteokalsin ↑, osteoprotegerin ↔	71
Hiperlipidemik fare modelleri	GLP-1 veya Exendin-4	Osteoprotegerin/RANKL oranı ↑	53
Tip 2 diyabetik hastalar	Ekstenatid	KMY ↔	55
Tip 2 diyabetik hastalar	Vildagliptin	KMY ↔	56

KMY: Kemik mineral yoğunluğu; GIPR: Glukoz-bağımlı insulिनotropik polipeptid reseptörü.

N-terminal telopeptidi ve osteokalsin) küçük artışlar görülmüştür. Pioglitazon tedavisine dapagliflozin eklenmesi kırık sayısında artışa yol açmamıştır.<sup>77</sup> Kanagliflozinin kullanıldığı bir çalışmada, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde değişiklik olmasına rağmen plasebo ile kıyaslandığında kırık insidansında artış görülmemiştir.<sup>78</sup>

Bu yeni nesil antidiyabetik ilaçların KMY üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını arttırmazlar.

## SONUÇ

İnsülinin kemik üzerindeki etkileri tartışmalıdır. İnsülin kemik için anabolik bir ajan olmasına rağmen insülin kullanan diyabetik hastalardaki artmış kırık insidansı insülinin sağlıklı kemiğe katkıda bulunmasında bir eşik değerinin olabileceğini düşün-

dürmektedir. Diyabetik hastalarda insülin tedavisinin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin KMY üzerinde potansiyel pozitif etkileri vardır ve kemik kırığı riskini azalttığı belirtilmektedir. Sülfonilüreler ile ilgili çalışmalar sınırlı olsa da yapılan çalışmalarda KMY'yi artırdığı ve kırık riskini azalttığı öne sürülmektedir. Glinidlerin kemik üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. TZD'lerin KMY'yi azalttığı ve kırık riskini artırdığı, yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ile desteklenmektedir. GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri KMY üzerinde nötral etkilidir ve kırık riskini arttırmazlar, hatta bazı çalışmalarda kırık riskini azalttıkları belirtilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin KMY üzerinde minimal etkileri vardır ve kırık insidansını arttırmazlar.

## KAYNAKLAR

- Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(5):297-305.
- Albright F, Reifenstein EC. Bone development in diabetic children: a Roentgen study. *Am J Med Sci* 1948;174:313-9.
- Rejnmark L. Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs. *Curr Drug Saf* 2008;3(3):194-8.
- Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(3):196-204.
- McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type 1 diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102(6):1343-57.
- Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology* 2007;148(1):198-205.
- Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:21.
- Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M, et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004;176(2):387-92.
- Melton LJ 3rd, 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(8):1334-42.
- Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25(10):1749-54.
- Follak N, Klötting I, Wolf E, Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone deficit in spontaneously diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2004;74(6):551-60.
- McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christiansen C, Faber OK, Binder C, et al. Bone mineral loss in insulin treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;90(3):463-72.
- Thraill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(5):E735-45.
- Forsén L, Meyer HE, Midtjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42(8):920-5.
- Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24(7):1192-7.
- 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(7):1292-9.
- 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(2):199-203.
- 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(5):554-60.
- Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213-26.
- Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 2006;536(1-2):38-46.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;375(3):414-9.
- Gao Y, Xue J, Li X, Jia Y, Hu J. Metformin regulates osteoblast and adipocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells. *J Pharm Pharmacol* 2008;60(12):1695-700.
- 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(10):2902-9.
- Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Felice JI, Sbaraglini ML, et al. Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;668(3):477-85.
- Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, Ellis SA, Zaman G, Bardin C, et al. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int* 2013;24(10):2659-70.
- Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, et al; ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):134-42.
- van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW, Jonker JT, Lamb HJ, Rijzewijk LJ, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2012;166(4):711-6.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
- Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2792-8.
- Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004;145(1):401-6.

31. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004;183(1):203-16.
32. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005;146(3):1226-35.
33. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004;145(1):401-6.
34. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004;183(1):203-16.
35. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007;148(6):2669-80.
36. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3349-54.
37. Mbalaviele G, Abu-Amer Y, Meng A, Jaiswal R, Beck S, Pittenger MF, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathway inhibits osteoclast differentiation. *J Biol Chem* 2000;275(19):14388-93.
38. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1305-10.
39. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fracture in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31(5):845-51.
40. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(13):1561-73.
41. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):32-9.
42. Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(10):1085-90.
43. Betteridge J, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for a critical appraisal. *Eur Heart J* 2008;29(8):969-83.
44. Govindan J, Evans M. Pioglitazone in clinical practice: where are we now? *Diabetes Ther* 2012;3(1):1-8.
45. Bray GA, Smith SR, Banerji MA, Tripathy D, Clement SC, Buchanan TA, et al. Effect of pioglitazone on body composition and bone density in subjects with prediabetes in the ACT NOW trial. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):931-7.
46. Grey A, Bolland M, Fenwick S, Horne A, Gamble G, Drury PL, et al. The skeletal effects of pioglitazone in type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2013;170(2):255-62.
47. Ashcroft F. Mechanisms of the glycaemic effects of sulphonylureas. *Horm Metab Res* 1996;28(9):456-63.
48. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 2012;125(3):302.e1-7.
49. Guney E, Kisakol G, Oge A, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of insulin and sulphonylureas on insulin-like growth factor-I levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(5-6):437-9.
50. Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. Extrapancratic 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(4):307-16.
51. Lindahl E, Nyman U, Zaman F, Palmberg C, Cascante A, Shafiqat J, et al. Proinsulin C-peptide regulates ribosomal RNA expression. *J Biol Chem* 2010;285(5):3462-9.
52. 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(1):48-52.
53. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010;33(2):428-33.
54. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 2009;45(5):833-42.
55. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2180-9.
56. Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D, Pati A, Gennari L, Nuti R, et al. Beyond glycaemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:73.
57. Nucho-Berenguer B, Lozano D, Gutiérrez-Rojas I, Moreno P, Mariño ML, Esbrit P, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *J Endocrinol* 2011;209(2):203-10.
58. Nucho-Berenguer B, Moreno P, Portal-Núñez S, Dapía S, Esbrit P, Villanueva-Peñacarrillo ML. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept* 2010;159(1-3):61-6.
59. 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(4):374-7.
60. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Nijpels G, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012;4(2):181-5.
61. 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(11):2474-6.
62. Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosselin G, Garel JM. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. *FEBS Lett* 1996;393(2-3):248-52.
63. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008;149(2):574-9.
64. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R, et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology* 2000;141(3):1228-35.
65. Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, Phillips P, Zhong L, Qin F, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1-2):35-41.
66. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(2):E543-8.
67. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008;149(2):574-9.
68. Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone* 2005;37(6):759-69.
69. Xie D, Zhong Q, Ding KH, Cheng H, Williams S, Correa D, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone* 2007;40(5):1352-60.
70. Nucho-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 2009;84(6):453-61.
71. Nucho-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 2010;225(2):585-92.
72. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):34-42.
73. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, et al. Improved glycaemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(2):E117-30.
74. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):650-7.
75. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström 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(11):990-9.
76. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(2):159-69.
77. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473-8.
78. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)* 2013;41(2):72-84.