



DOCUMENTO DE CONSENSO

Recomendaciones sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos en el hueso



Pedro Rozas-Moreno^{a,*}, Rebeca Reyes-García^b, Esteban Jódar-Gimeno^c, Mariela Varsavsky^d, Inés Luque-Fernández^e, María Cortés-Berdonces^f y Manuel Muñoz-Torres^g, en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

^a Sección de Endocrinología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Unidad de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Torrecárdenas; Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almería, España

^c Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospitales Universitarios Quirón Salud (Madrid Pozuelo, San Camilo, San José), Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid, España

^g UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

PALABRAS CLAVE

Fármacos antidiabéticos;
Hueso;
Osteoporosis;
Densidad mineral ósea;
Fracturas;
Metabolismo óseo;
Hormonas calciotropas;
Marcadores óseos

Resumen

Objetivo: Proporcionar 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 de abril de 2016. Tras la formulación de las recomendaciones, estas 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.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedrorozasm@yahoo.es (P. Rozas-Moreno).

KEYWORDS

Antidiabetic drugs;
Bone;
Osteoporosis;
Bone mineral density;
Fractures;
Bone metabolism;
Calcitropic hormones;
Bone markers

Recommendations on the effect of antidiabetic drugs in bone**Abstract**

Objective: To provide recommendations on the effect of antidiabetic drugs on bone fragility to help select the most adequate 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: The GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) was used to establish 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", "calcitropic hormones". Papers in English with publication date before 30 April 2016 were reviewed. Recommendations were jointly discussed by the Working Group.

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

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo incrementado de fracturas, por lo que el conocimiento del efecto sobre el hueso de los fármacos antidiabéticos es de relevancia. 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. 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: $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ indica evidencia muy baja; $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ evidencia baja; $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ evidencia moderada, y $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ evidencia alta.

Metformina**Recomendaciones**

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

Evidencia

Los estudios acerca de los efectos de la metformina en humanos son limitados. Datos observacionales muestran un efecto protector sobre el riesgo de fractura, con una *Hazard Ratio* (HR) de 0,7 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,6-0,96)¹ y una *Odds Ratio* (OR) de 0,8 (IC al 95%: 0,7-0,93)². En el estudio *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) no se observaron efectos beneficiosos de la metformina en

el riesgo de fractura en el seguimiento a 4 años, aunque sí una disminución en los niveles de marcadores de formación y resorción a los 12 meses de iniciar el tratamiento^{3,4}. Respecto al efecto de la metformina en la DMO, en el estudio de Borges et al.⁵ 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.

Glitazonas**Recomendaciones**

- Recomendamos evitar el uso de glitazonas en mujeres con diabetes y con osteoporosis o con alto riesgo de fractura ($\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$). En caso de emplearse, recomendamos considerar su uso como un factor de riesgo mayor de osteoporosis al evaluar el riesgo de fractura osteoporótica ($\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$).
- Recomendamos tener en cuenta que las glitazonas producen cambios variables de marcadores de remodelado (MRO) ($\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$), descensos de la DMO lumbar, femoral y apendicular ($\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$) y duplican el riesgo de fracturas osteoporóticas, especialmente en mujeres menopáusicas ($\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$).

Evidencia

Los datos acerca del efecto de rosiglitazona sobre la DMO son discordantes (revisado en Lecka-Czernik⁶), y en un metaanálisis reciente de 18 ensayos no ha mostrado un patrón consistente en los cambios en MRO⁷. En lo que respecta a la DMO, las glitazonas reducen la DMO en columna lumbar (diferencia -1,1%; IC 95%: -1,6 a -0,7), cadera total (-1,0%; IC 95%: -1,4 a -0,6) y antebrazo (-0,9%; IC 95%: -1,6 a -0,3). Los cambios de DMO se mantienen un año tras la suspensión del tratamiento⁷. En lo referente al riesgo de fractura, estudios observacionales han

mostrado un aumento de riesgo (pioglitazona: OR 2,59; IC 95%: 0,96-7,01, y rosiglitazona: OR 2,38; IC 95%: 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. También se ha descrito un aumento de riesgo en varones (estudios observacionales, revisado en Lecka-Czernik⁶). En cambio, en un estudio de casos y controles realizado en población asiática, las glitazonas se asociaron a un aumento del riesgo de fractura, especialmente en mujeres menores de 64 años (OR 1,74-2,58)⁸. En el estudio ADOPT³ la rosiglitazona en monoterapia se asoció 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 (1,9 versus 1,1 fracturas por 100 pacientes-año) (revisados en Lecka-Czernik⁶ y McCulloch⁹). En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)¹⁰ el uso de glitazonas (74% rosiglitazona, 13% pioglitazona) aumentó la tasa de fracturas solo en mujeres, a partir de un año de uso (HR \geq 2), y el riesgo se redujo a partir de un año de suspensión del fármaco. Un metaanálisis¹¹ de ensayos controlados (13.715 participantes) y estudios observacionales (31.679 participantes) han confirmado que las 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 (20000), así como la incidencia de caídas en pacientes institucionalizados (20000).

Evidencia

En un estudio prospectivo aleatorizado se observó un aumento de DMO relacionado con el uso de sulfonilureas (SU), mediado por el incremento de los niveles de péptido C y proinsulina endógenos¹². Por otra parte, el mayor riesgo de hipoglucemia puede aumentar las caídas y el riesgo de fractura. En un estudio de casos y controles los autores reportaron un menor riesgo de fractura de cadera en pacientes tratados con SU². En otro estudio de casos y controles, con un menor número de casos no existió asociación entre el tratamiento con SU y el riesgo de fractura (OR 0,77; IC 95%: 0,44-1,37)¹³. Al analizar el riesgo de fractura vertebral, el tratamiento con SU fue un factor protector en mujeres pero no en varones¹³.

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 el riesgo de fractura¹⁴. Sin embargo, en un estudio observacional posterior, en los pacientes con diabetes mayores de 65 años el uso de SU se asoció a un mayor riesgo de fractura de cadera (OR 1,46; IC 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 95%: 1,35-4,34)¹⁵. En pacientes institucionalizados, el inicio de tratamiento

con SU no se asoció a un mayor riesgo de fractura, aunque sí de caídas (HR 1,13; IC 95%: 1,00-1,26)¹⁶.

Agonistas del receptor de GLP-1 (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 arGLP-1 (exenatida, liraglutida) no afecta a la DMO (10000) ni al riesgo de fractura (10000).

Evidencia

En el estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus* (SAVOR) — *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 53 no se observaron diferencias en el riesgo de fractura entre saxagliptina o placebo¹⁷. Estos resultados se han confirmado en un estudio de cohortes¹⁸ 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 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 95%: 0,92-1,15). Sin embargo, como reconocen los autores, la duración del tratamiento podría haber sido demasiado corta para poder determinar el efecto¹⁸. Estos resultados contrastan con los de un metaanálisis de ensayos clínicos¹⁹ 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 poblacional²⁰ de pacientes con DM2 (edad media 52 años) el uso de sitagliptina no se asoció a un mayor riesgo de fractura, mientras que sí se observó un mayor riesgo 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 calciotropas²¹. En un subanálisis de 61 pacientes del estudio LEAD 3²² no se observaron cambios significativos en la DMO desde la situación basal en los pacientes que recibieron liraglutida o glimepirida tras 104 semanas de tratamiento.

Diferentes metaanálisis^{23,24} y estudios de cohortes han confirmado que el tratamiento con arGLP-1 no afecta al riesgo de fractura. En un estudio de cohortes²⁵ 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 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 controles²⁶, en el que el tratamiento con arGLP-1 no se asoció con un descenso del riesgo de fractura

(OR 1,16; IC 95%: 0,83-1,63). Tampoco se observó una asociación entre el tratamiento actual con arGLP-1 y el riesgo de fractura osteoporótica (OR 0,78; IC 95%: 0,44-1,39).

En el metaanálisis de Su et al.²⁴ el tratamiento con liraglutida se asoció a un descenso del riesgo de fracturas incidentes (Mantel-Haenszel OR 0,38; IC 95%: 0,17-0,87), mientras que exenatida se asoció a un aumento del riesgo de fracturas incidentes (Mantel-Haenszel OR 2,09; IC 95%: 1,03-4,21). Según los autores, 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 limitan la fortaleza de las conclusiones.

Inhibidores de SGLT2

Recomendaciones

- Recomendamos considerar 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

El uso de canagliflozina y dapagliflozina se ha asociado a un leve aumento de las concentraciones de fosfato, magnesio y PTHi, sin cambios significativos en el calcio sérico y con un descenso discreto de 1,25 dihidroxivitamina D²⁷. En un estudio aleatorizado y doble ciego²⁸, el tratamiento con canagliflozina se asocia a una disminución del estradiol sérico, a un aumento significativo de MRO a las 52 semanas de tratamiento y a un descenso de la DMO a nivel de cadera total (-0,9% y -1,2%, canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente). Los cambios observados en MRO y DMO se explican, en parte, por la pérdida de peso observada. No se objetivaron cambios significativos en los parámetros de resistencia ósea analizados²⁸. El tratamiento con dapagliflozina no se ha asociado a alteraciones significativas en los MRO, en la 25-hidroxivitamina D (25OHD) ni en la DMO en las diferentes regiones analizadas²⁹. Con empagliflozina no se han notificado cambios significativos en el calcio sérico, el fósforo, 25OHD, PTHi ni fosfatasa alcalina, si bien la dosis de 25 mg sí aumenta de manera discreta pero estadísticamente significativa los valores de *amino-terminal collagen crosslinks* (NTX) en orina³⁰. Con relación a la DMO, el uso de empagliflozina no parece asociarse a cambios clínicamente significativos en base a los resultados de un subestudio del ensayo clínico comparativo con glicemipirida³⁰.

En lo que respecta a las fracturas, el riesgo podría estar aumentado en determinados subgrupos de pacientes, aunque los datos son limitados. Los estudios fase IIb/III con dapagliflozina no han mostrado un aumento significativo del riesgo de fractura³¹. Sin embargo, en sujetos con

insuficiencia renal moderada, el 9,4 y el 6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 5 mg, 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 mg presentaron fractura³². En un metaanálisis 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 *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) (4% canagliflozina vs 2,6% placebo) que representan a una población de mayor edad y elevado riesgo cardiovascular³³. 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, los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME³⁴ y el análisis de los datos agrupados de los diferentes ensayos clínicos no indican una mayor tasa de fracturas para empagliflozina comparada con placebo³⁵.

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

Varios estudios observacionales encuentran una relación positiva entre el tratamiento con insulina y un mayor riesgo de fractura, tanto en varones como mujeres, con diabetes tipo 1 y 2¹³⁻³⁹. Estos datos deben ser interpretados con cuidado por la presencia de sesgos de prescripción, por el uso mayor de insulina en pacientes con insuficiencia renal y en diabetes más avanzada, y por la posible coexistencia de complicaciones microvasculares. Sin embargo, 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 un mayor riesgo de caídas por hipoglucemia más que a un efecto de la insulina per se⁴⁰. Por otro lado, los estudios observacionales no confirman la relación entre el tratamiento con insulina y las fracturas⁴¹, e incluso muestran una tendencia no significativa a un menor número de fracturas².

Conclusión

La diabetes conlleva un mayor 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, sí está mejor definido. Exceptuando la familia de las glitazonas, globalmente podríamos afirmar que el resto de familias de antidiabéticos son razonablemente seguras para el hueso. 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 posmenopausia, edad avanzada y presencia de complicaciones crónicas macro y microvasculares.

Financiación

La realización de este documento no ha contando con ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

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

Nota de los autores

El presente artículo representa el resumen ejecutivo del documento completo que se puede consultar en la página web de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁴².

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: Use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Osteoporos Rep.* 2010;8:178–84.
- 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.
- 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.
- McCulloch DK. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus DW. En: UpToDate, Nathan DM TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA [consultado 20 Oct 2015]. <http://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;101:1963–9.
- 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.
- Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, Garber A, Baeres FM, Thomsen H, et al. 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.
- Mabilleau 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:8–10.

28. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. 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.
29. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjoström 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.
30. Jardiance Public Assessment Report. European Medicines Agency [consultado 15 Abr2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Wanner C, 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.
36. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: The Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006;17:495–500.
37. Nicodemus K, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001;24:1192–7.
38. Ivers QR, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1198–203.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Jódar-Gimeno E, Varsavsky M, Luque-Fernández I, Cortés-Berdonces M, et al. Recomendaciones sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos en el hueso. Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Disponible en: <http://www.seen.es/herramientasClinicas/guias/seen/guiaSeen.aspx>