

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«Η επίδραση των Glucagon like-peptide 1 αναλόγων στον οστικό
μεταβολισμό»

Δανιηλοπούλου Ιωάννα
Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2021

UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARING SCIENCES
DEPARTMENT OF NURSING



MASTER OF SCIENCE POSTGRADUATE PROGRAM
"MANAGEMENT OF CHRONIC DISEASES"
‘DIABETES EDUCATION AND CARE’

"The impact of Glucagon like-peptide 1 analogues on bone metabolism"

Ioanna Daniilopoulou
Postgraduate Student

ATHENS, GREECE OCTOBER 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Ελένη Δοκουτσίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Υπογραφή:.....

- Ευγενία Βλάχου, Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Υπογραφή:.....

- Δημήτριος Παπαγεωργίου, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Υπογραφή:.....

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δανιηλοπούλου Ιωάννα του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 18011 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολο τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα

Δανιηλοπούλου Ιωάννα

Ελένη Δοκουτσίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Υπογραφή:.....

Copyright © Δανηλοπούλου Ιωάννα, 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «**Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων**» της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Η έγκριση της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Νοσηλευτικής.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής.

Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά, όπου απαιτείται, και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

*...Αφιερώνεται,
Στην οικογένεια μου για τη συνεχή στήριξη
και συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια...*

Ευχαριστίες

Με το πέρας της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ενδοκρινολόγο του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών Τσαρτσάλη Αθανάσιο για τη συνεχή και άμεση βοήθεια που μου προσέφερε καθώς και για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην καθηγήτρια και Επιστημονικά Υπεύθυνη της Ειδίκευσης: «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη» του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων» Βλάχου Ευγενία για την καθοδήγηση και την αγαστή συνεργασία κατά την διάρκεια του προγράμματος αλλά και στους αξιότιμους καθηγητές κ. κ. Δοκουτσίδου Ελένη και Παπαγεωργίου Δημήτριο για το συνεχές ενδιαφέρον τους.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	19
1.1. Δομή και φυσιολογία των οστών.....	19
1.2. Σύνθεση του οστίτη ιστού.....	20
1.2.1. Μη κυτταρικά συστατικά	20
1.2.2. Κυτταρικά συστατικά	21
1.3. Οστική ανακατασκευή.....	22
1.4. Βιοχημικοί δείκτες μεταβολισμού των οστών.....	23
1.4.1. Δείκτες οστικού σχηματισμού.....	23
1.4.2. Δείκτες οστικής αποδόμησης	24
1.5. RANKL / RANK / OPG	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GLP-1	27
2.1. Μηχανισμός δράσης GLP-1	27
2.2. Κατηγορίες GLP-1 αγωνιστών.....	27
2.2.1. Βραχείας δράσης GLP-1 αγωνιστές.....	28
2.2.2. Μακράς δράσης GLP-1 αγωνιστές	29
2.3. Οφέλη των GLP-1 αγωνιστών.....	31
2.3.1. Καρδιαγγειακές επιδράσεις.....	31
2.3.2. Απώλεια Βάρους	32
2.3.3. Αρτηριακή πίεση και λιπίδια.....	32
2.3.4. Λειτουργία βήτα κυττάρων	32
2.4. Ανεπιθύμητα Συμβάντα.....	33
2.4.1. Γαστρεντερικό σύστημα.....	33
2.4.2. Καρδιαγγειακό σύστημα	33
2.4.3. Οξεία παγκρεατίτιδα	34

2.4.4. Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς.....	34
2.4.5. Επίδραση στα νεφρά	35
2.4.6. Δερματικές αντιδράσεις	35
2.5. Νοσηλευτική επαγρύπνηση	36

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	39
Σκοπός	40
Μεθοδολογία	40
Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας	41
Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης	43
Συζήτηση	65
Περιορισμοί της μελέτης	72
Συμπεράσματα προτάσεις.....	72
Βιβλιογραφία.....	74
Περίληψη.....	82
Abstract.....	84

Πίνακας συντομογραφιών	
Συντομογραφία	Ερμηνεία
ALP	Alkaline Phosphatase
BMSCs	Bone marrow stromal cells
Coll-1	Κολλαγόνο
CTX	C-Τελοπεπτίδια
DPD	Δεοξυπυριδινολίνη
GLP-1	Glucagon like peptide 1
HbA1C	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
OC	Οστεοκαλσίνη
OPG	Οστεοπροτεγερίνη
P1NP	N-terminal propeptide of type1 procollagen
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PTH	Παραθορμόνη
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor κB ligand
Runx2	Runt-related transcription factor 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRACP-5b	Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b
ΣΔτ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος των οστών (1). Αν και παραδοσιακά δεν αντιμετωπίζεται ως σημαντική επιπλοκή του διαβήτη τύπου 2, το κάταγμα των οστών στους διαβητικούς ασθενείς συσχετίστηκε σημαντικά με σοβαρή αναπηρία, κακή γλυκαιμική ρύθμιση και μείωση της ποιότητας ζωής. Παρά το γεγονός ότι πολλές πειραματικές μελέτες έχουν αναφέρει τη σχέση μεταξύ διαβήτη και κινδύνου κατάγματος, η σχέση μεταξύ διαβήτη και οστεοπόρωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί (2, 3). Ο οστίτης ιστός ανανεώνεται συνεχώς μέσω της διαδικασίας της οστικής αναδόμησης. Η ισορροπία της διάσπασης και της αναδόμησης είναι σημαντική για τη διατήρηση της υγείας των οστών (4). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται Οστικός Μεταβολισμός και οι μεσολαβητές του περιλαμβάνουν τα μόρια RANK (Receptor Activator of Nuclear factor κB), RANKL (συνδέτης του RANK, RANK ligand) και οστεοπροτεγερίνη (OPG). Η διαδικασία της οστικής αναδόμησης περιλαμβάνει τη διέγερση των οστεοβλαστών και την αναστολή των οστεοκλαστών. Η αποδόμηση των οστών πραγματοποιείται από τους οστεοκλάστες και διεγείρεται από τον RANKL. Ο RANKL είναι μια κυτοκίνη που ανήκει στην οικογένεια των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF). Αυτός ο παράγοντας συνδέεται με τον υποδοχέα RANK σε αρχέγονα κύτταρα οστεοκλαστών και οδηγεί σε διαφοροποίηση και ενεργοποίηση οστεοκλαστών. Η OPG που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, συνδέεται με τον RANKL, εμποδίζοντας έτσι την αλληλεπίδραση του RANK με τον RANKL και αναστέλλοντας την οστεοκλαστογένεση (5, 6).

Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα, ιδίως οι θειαζολιδινοδιόνες (TZDs), με μοναδικό εκπρόσωπο πλέον την πιογλιταζόνη και η ινσουλίνη, μειώνουν την οστική πυκνότητα και αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος (7, 8). Η πιογλιταζόνη είναι συνθετικός διεγέρτης PPARγ υποδοχέων και είναι ισχυρός ευαισθητοποιητής ινσουλίνης με πλειοτροπικούς μηχανισμούς. Η συγκεκριμένη ουσία αυξάνει την κατανάλωση γλυκόζης στον μυϊκό ιστό, μειώνει τα επίπεδα γλυκερόλης, ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους μυς, τον λιπώδη ιστό και το ήπαρ. Επιπλέον, η πιογλιταζόνη αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (9). Οι μηχανισμοί με τους οποίους η βασική ινσουλίνη συμβάλλει στη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας είναι η μείωση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης και η καταστολή της λιπόλυσης. Σύμφωνα με μια μελέτη, οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, κυρίως οι

γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με πιογλιταζόνη για μεγάλο χρονικό διάστημα είχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (10). Όσον αφορά τις επιδράσεις της ινσουλίνης, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αύξηση στην εμφάνιση καταγμάτων (11).

Από την άλλη πλευρά, οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που έχουν την ικανότητα να αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης σε απόκριση στην πρόσληψη θρεπτικών ουσιών (12). Οι Glucagon like peptide-1 (GLP-1) αγωνιστές διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, μειώνουν την απόπτωση των β-κυττάρων, καταστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη του ήπατος, επιβραδύνουν τη γαστρική εκκένωση και ασκούν ανορεξιογόνο δράση (13). Οι GLP-1 αγωνιστές χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και περιλαμβάνουν την εξενατίδη, τη λιραγλουτίδη, τη λιξισενατίδη, και τη ντουλαγλουτίδη (14). Μεταξύ των πλειοτροπικών ιδιοτήτων τους, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι τα GLP-1 φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση στον μεταβολισμό των οστών (15, 16). Δυστυχώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμες μακροχρόνιες μεγάλης κλίμακας δοκιμές γι' αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Μέχρι στιγμής, υπάρχουν λίγα στοιχεία για τις επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών στην οστική πυκνότητα στον άνθρωπο.

Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα εκτός από τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς, μπορούν να προκαλέσουν σχετική απώλεια βάρους και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της οστικής πυκνότητας. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να διεγείρουν το σχηματισμό του οστού και να αναστείλουν την αποδόμηση του, παρόλα αυτά οι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί (17).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

1.1. Δομή και φυσιολογία των οστών

Ο οστίτης ιστός επιτελεί σημαντικό ρόλο στη στήριξη και μέσω των μυών που προσδένονται επάνω του, στην κίνηση του σώματος. Λόγω της σκληρής του σύστασης και της μεγάλης αντοχής σε μηχανικές πιέσεις, λειτουργεί προστατευτικά για τα ζωτικά όργανα όπως οι πνεύμονες, η καρδιά, ο εγκέφαλος. Επιπλέον, συμμετέχει στη δημιουργία των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και λειτουργεί ως αποθηκευτική δεξαμενή ιόντων και στοιχείων (π.χ. φώσφορο, ασβέστιο) συμβάλλοντας σημαντικά στην ομοιόσταση του οργανισμού (18).

Τα οστά διακρίνονται, ανάλογα με τη βασική οστική ουσία και τη θέση των κυττάρων, σε:

- Φλοιώδη ή συμπαγή οστά (περίπου το 80% του σκελετού). Πρόκειται για την ώριμη μορφή του οστίτη ιστού. Η βασική οστική ουσία είναι ιδιαίτερα πυκνή με τις οστικές δοκίδες να βρίσκονται σε τόσο στενή επαφή ώστε να σχηματίζουν ένα ομοιογενές, παχύ και στέρεο οστό. Την αρχιτεκτονική διάταξη της βασικής οστικής ουσίας την αποτελούν οι οστεώνες ή συστήματα του Havers. Πρόκειται για ένα επιμήκη πόρο ο οποίος περιέχει αρτηρίδιο και φλεβίδιο. Ο συμπαγής οστίτης ιστός αποτελείται από 206 οστά (οστά του κορμού, του κρανίου, και των άκρων).
- Δοκιδωτό ή σπογγώδες οστό (περίπου το 20% του σκελετού). Είναι λιγότερο πυκνός ιστός, από τον συμπαγή, και, ως εκ τούτου, πιο ελαφρύς. Οι οστικές δοκίδες είναι διατεταγμένες με τέτοιο τρόπο που σχηματίζουν κοιλότητες. Μέσα σε αυτές τις κοιλότητες βρίσκεται ο ερυθρός μυελός, όπου σχηματίζονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι δοκίδες, επιπλέον, είναι κατά τέτοιο τρόπο προσανατολισμένες ώστε να αντέχουν τις μηχανικές πιέσεις. Στον συγκεκριμένο τύπο οστίτη ιστού, απουσιάζουν τα συστήματα του Havers (18).

1.2. Σύνθεση του οστίτη ιστού

Το οστό αποτελείται από κυτταρικά και μη κυτταρικά συστατικά. Ως κυτταρικά συστατικά αναφέρονται τα οστεοκύτταρα, οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες. Τα μη κυτταρικά συστατικά αφορούν στα συστατικά της μεσοκυττάριας ουσίας. Η κύρια λειτουργία των κυτταρικών συστατικών είναι η ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού ενώ των μη κυτταρικών συστατικών είναι η διατήρηση της αρχιτεκτονικής του οστού (19).

1.2.1. Μη κυτταρικά συστατικά

Τα μη κυτταρικά συστατικά, υπεύθυνα για τη δημιουργία και τη διατήρηση της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών, κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: α) Οργανική, β) Ανόργανη, και γ) Υδατική (19).

α) ΟΡΓΑΝΙΚΗ

Αποτελεί το ένα τρίτο του βάρους του οστού και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στις μηχανικές όσο και στις βιοχημικές λειτουργίες του. Το κύριο συστατικό του είναι το κολλαγόνο ακολουθούμενο από κύτταρα, μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες και μυελό. Η βασική λειτουργία των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών, με σημαντικότερη την οστεοκαλσίνη, είναι η δέσμευση μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου. Η οστεοκαλσίνη συμμετέχει στην ομοιοστασία και στην οστεοποίηση του ασβεστίου. Επιπλέον, διαθέτει ορμονικές δυνατότητες (έκκριση ινσουλίνης στο πάγκρεας μέσω της διέγερσης των κυττάρων τύπου βήτα).

β) ΑΝΟΡΓΑΝΗ

Αποτελεί τα δύο πέμπτα του βάρους του οστού. Το κύριο συστατικό (περίπου το 90%) είναι ο βιοπατίτης που την κάνει πλούσια σε ασβέστιο και φώσφορο. Επιπλέον, αποτελείται από κάλιο, νάτριο, μαγνήσιο και άλλα ιχνοστοιχεία. Ο βιοπατίτης χρησιμεύει για τη σκλήρυνση των οστών, τη σταθερότητά τους και αποτελεί μοναδική αποθήκη του ασβεστίου στον οργανισμό.

γ) ΥΔΑΤΙΚΗ

Πρόκειται για το συνολικό ποσοστό νερού στο οστό το οποίο ανέρχεται στο 5%. Θεωρείται ότι λειτουργεί ως μέσο διέλευσης των ιόντων που απαιτούνται για την ομοιοστάση του οστού (20).

1.2.2. Κυτταρικά συστατικά

Οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες αποτελούν τα κύρια κύτταρα της οστικής αναδόμησης. Η προέλευσή τους είναι τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες, εντός του μυελού των οστών. Στη διαφοροποίηση, προς την ώριμη μορφή των οστεοκλαστών, συμμετέχουν διάφοροι παράγοντες που επιδρούν και στη διαδικασία της αιμοποίησης, όπως TNF, IL-3, IL-6, IL-11, Stem-cell Factor κλπ. Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση, την ασβεστοποίηση και τη διατήρηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του οστού. Όταν οι οστεοβλάστες, εγκλωβιστούν μέσα στο οστοειδές αποκτούν σχήμα σφηνοειδές με άφθονες αποφυάδες (21).

Οστεοκύτταρα

Τα οστεοκύτταρα είναι οστεοβλάστες που μετά το πέρας του τελικού σχηματισμού του οστού, παραμένουν εντός των κοιλοτήτων του ίδιου του οστού. Πρόκειται για κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται, οπότε η διάρκεια ζωής τους συμπίπτει με αυτήν του οργανισμού. Ο ρόλος τους είναι η αμφίδρομη μεταφορά υλικών μεταξύ του οστού και του υγρού περιβάλλοντος του οστίτη ιστού. Με αυτό τον τρόπο ελέγχουν τόσο την ανάπτυξη των οστών όσο και το να διατηρούνται σε υγιή κατάσταση. Επιπλέον, τα οστεοκύτταρα, είναι σε θέση να προκαλέσουν όπως οι οστεοκλάστες, οστεόλυση (22).

Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες χρησιμεύουν στη λύση της μεσοκυττάριας ουσίας, στα οστά, στην απόδοση ασβεστίου προς τον οργανισμό, στην επιδιόρθωση των βλαβών και στη διατήρηση του οστού (23).

1.3. Οστική αναδόμηση

Οστική ανακατασκευή ορίζεται όλη αυτή η διαδικασία που αφορά στη ανανέωση των οστών. Σκοπός της ανακατασκευής είναι η επιδιόρθωση μικροβλαβών, που συμβαίνουν στο ώριμο οστό, καθώς και η ομοιοστατική διατήρηση του ασβεστίου στο εξωκυτταρικό περιβάλλον. Πρόκειται για μια διαδικασία με σκοπό τη διατήρηση της ισορροπίας του σκελετού. Η αποδόμηση του παλαιού οστού, μέσω των οστεοκλαστών, διαρκεί περίπου επτά έως δέκα ημέρες και ο σχηματισμός νέου οστού, από τους οστεοβλάστες, απαιτεί δύο έως τρεις μήνες (24).

Όλες οι φάσεις της ανακατασκευής ρυθμίζονται ορμονικά, με κύρια συμβολή αυτή της την παραθορμόνη, και μέσω αυξητικών παραγόντων. Η οστική ανακατασκευή δεν αφορά ολόκληρο το σκελετικό σύστημα. Κάθε φορά γίνεται επιλογή μικρών τμημάτων του, τις ονομαζόμενες Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες. Η επιλογή γίνεται είτε από τα διεγερμένα οστεοκύτταρα είτε από τα μηχανικά ερεθίσματα που εφαρμόζονται τοπικά. Θεωρείται ότι υπάρχει ενεργοποίηση μίας Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας κάθε δέκα δευτερόλεπτα (25).

Η οστική ανακατασκευή γίνεται σε πέντε στάδια. Ενώ η σειρά διαδοχής, κάθε σταδίου, είναι πάντα η ίδια, ο βαθμός έντασης και η διάρκειά τους μεταβάλλεται. Έτσι, σε κάθε περίπτωση, προσδιορίζεται ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής. Γενικά, η συμπλήρωση ενός κύκλου οστικής ανακατασκευής διαρκεί από τρεις έως έξι μήνες. Τα πέντε στάδια είναι τα εξής:

1. Στάδιο ηρεμίας

2. Στάδιο ενεργοποίησης

Σε αυτή τη φάση οι προ-οστεοκλάστες μεταπίπτουν σε οστεοκλάστες. Ο εκλυτικός παράγοντας, ενεργοποιεί τα επενδυτικά κύτταρα (παραλλαγμένοι οστεοβλάστες) της Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας τα οποία εκκρίνουν διάφορες ουσίες (π.χ. IL-6, IL-11, RANKL κλπ) στο μικροπεριβάλλον τους. Αυτές όλες οι ουσίες, με τη σειρά τους, προσελκύουν στην περιοχή μακροφάγα. Τα μονοπύρρηνα μακροφάγα πολλαπλασιάζονται και συνθέτουν ένα πολυπύρρηνο μεγάλο κύτταρο, τον ώριμο οστεοκλάστη. Ο ώριμος, αυτός, οστεοκλάστης προσκολλάται στη θέμελιο ουσία και αρχίζει την οστεόλυση (26).

3. Στάδιο οστεόλυσης

Κατά το στάδιο της οστεόλυσης η θεμέλια ουσία που έχει καταστραφεί απορροφάται από τους ενεργοποιημένους οστεοκλάστες και οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου διαλύουν το κολλαγόνο (27).

4. Στάδιο αναστροφής

Σε αυτή τη φάση, που διαρκεί μία έως δύο εβδομάδες, στο βοθρίο της αποδόμησης οι οστεοβλάστες αντικαθιστούν τους οστεοκλάστες. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρξει κορεσμός ασβεστίου μέσα στον οστεοκλάστη, γεγονός που σημαίνει την αναστολή της οστεόλυσης. Εν συνεχεία, ο οστεοκλάστης αποχωρεί από την περιοχή. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της οστεόλυσης η κυτταροκίνη TGF- β -2 αναστέλλει τη σύνθεση οστεοκλαστών, προσκαλεί στην περιοχή οστεόλυσης οστεοβλάστες, επιδρά θετικά στον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τους διεγείρει ώστε να συνθέσουν νέο οστό (28).

5. Στάδιο οστεοπαραγωγής

Στο τελικό στάδιο της οστεοπαραγωγής, οι οστεοβλάστες που αντικατέστησαν τους οστεοκλάστες αρχίζουν να παράγουν και να τοποθετούν το νέο οστό. Οι δύο ξεχωριστές φάσεις -παραγωγή και τοποθέτηση οστού- απέχουν χρονικά δύο έως δέκα ημέρες. Κατά τη διάρκεια του σταδίου οστεοπαραγωγής δρουν διάφορες κυτταροκίνες (π.χ. IGF-1, IGF-2, BMPs) (26).

1.4. Βιοχημικοί δείκτες μεταβολισμού των οστών

1.4.1. Δείκτες οστικού σχηματισμού

Οι βιοχημικοί δείκτες της οστεοσύνθεσης αποτελούνται από προϊόντα - άμεσα ή έμμεσα - των οστεβλαστών και αντικατοπτρίζουν τις διάφορες φάσεις της οστικής σύνθεσης. Πρόκειται για υποπροϊόντα του κολλαγόνου, και άλλων πρωτεϊνών, που μετέχουν στη σύνθεση του οστεοειδούς (29).

Τα περισσότερα από αυτά τα προϊόντα βρίσκονται στη γενική κυκλοφορία και μπορούν να προσδιοριστούν στο ολικό πλάσμα ή στον ορό. Οι τιμές τους, μάλιστα, καταγράφουν θετική στατιστική συσχέτιση με διάφορες ιστομορφομετρικές παραμέτρους που αφορούν

την οστική σύνθεση. Είναι, δε, αξιοσημείωτο ότι μεταβολές των τιμών των βιοχημικών δεικτών είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες των ιστομορφομετρικών παραμέτρων. Επιπλέον, η καταγραφή τους μπορεί να γίνει με πολύ μεγαλύτερη ευκολία (30).

Στην κατηγορία των βιοχημικών δεικτών της οστεοσύνθεσης ανήκουν:

- Οστεοκαλσίνη ορού (serum osteocalcin, sOC). Πρόκειται για μία πρωτεΐνη μικρού μεγέθους που εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ. Η sOC παράγεται από οστεοβλάστες και έχει την ικανότητα δέσμευσης υδροξυαπατίτη. Επίσης, συμμετέχει στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στη ρύθμιση έκκρισης της ινσουλίνης. Ως δείκτης αντανάκλα τον ρυθμό της οστεοπαραγωγής. Μπορεί να προσδιοριστεί μέσω των μεθόδων RIA και ELISA. Οι τιμές της μεταβάλλονται σημαντικά σύμφωνα με τον κιρκάδιο ρυθμό.
- Αλκαλική φωσφατάση (Alkaline Phosphatase, ALP). Είναι ένα ένζυμο των κυτταρικών μεμβρανών. Έχει ρόλο τόσο στην ωρίμανση όσο και στην επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Περιλαμβάνει ποικίλες ισομορφές προερχόμενες από τα οστά (bALP), το έντερο, τους νεφρούς, το ήπαρ, τον σπλήνα και τον πλακούντα. Στα ενήλικα άτομα, με φυσιολογική λειτουργία του ήπατος, το μισό της μετρούμενης ποσότητας στον ορό είναι ηπατικής προέλευσης και το υπόλοιπο μισό οστικής. Ο προσδιορισμός του οστικού ισοενζύμου έχει υψηλότερο βαθμό ειδικότητας και γι' αυτόν τον λόγο προτιμάται στην κλινική πράξη.
- PINP και PICP. Πρόκειται για πεπτίδια προερχόμενα, κυρίως, από τα οστά. Σε μικρότερες ποσότητες προέρχονται από τους χόνδρους, τους τένοντες, το δέρμα και την οδοντίνη. Η μέτρησή τους γίνεται μέσω των μεθόδων RIA και ELISA (31, 32).

1.4.2. Δείκτες οστικής αποδόμησης

Οι περισσότεροι δείκτες, που σχετίζονται με την οστική αποδόμηση, είναι προϊόντα που προέρχονται από την αποδόμηση του σκελετικού κολλαγόνου (τύπου I). Επίσης, κάποια ειδικά ένζυμα των οστεοκλαστών καθώς και κάποιες πρωτεΐνες μη κολλαγονούχες, έχουν δείξει ότι σχετίζονται με την οστική αποδόμηση.

Στην κατηγορία των δεικτών της οστικής αποδόμησης ανήκουν:

- Υδροξυπρολίνη. Σχηματίζεται ενδοκυττάρια και μεγάλη ποσότητα απελευθερώνεται κατά τη φάση της οστικής αποδόμησης. Αρχικά μεταβολίζεται στο ήπαρ και, εν συνεχεία, αποβάλλεται μέσω των ούρων. Η συγκέντρωσή της στα

ούρα θεωρείται ως δείκτης οστικής αποδόμησης αν και όχι υψηλής ευαισθησίας, αφού σημαντική ποσότητα παράγεται από το νέας σύνθεσης κολλαγόνο.

- Υδροξυλυσίνη. Σχηματίζεται κατά το στάδιο της σύνθεσης κολλαγόνου και ενσωματώνεται στον οστικό σκελετό. Έχει δυο ισομερή, το ένα εκ των οποίων είναι ειδικό των οστών και απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία κατά τη φάση αποδόμησης του κολλαγόνου. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα επίπεδα των τιμών της δεν επηρεάζονται από τις διατροφικές συνήθειες.
- Πυριδινολίνη (PYD) και Δεοξυπυριδινολίνη (DPD). Η PYD κατανέμεται εξίσου στους ιστούς του σώματος, ενώ η DPD συναντάται αποκλειστικά στο οστικό κολλαγόνο καθώς και στην αδαμαντίνη. Απελευθερώνονται κατά το στάδιο της αποδόμησης του κολλαγόνου. Η αποβολή τους με τα ούρα συσχετίζεται με την οστική αποδόμηση. Το πλεονέκτημά τους είναι ότι δεν επηρεάζονται από τη σύνθεση καινούριου κολλαγόνου ούτε από τη διαιτητική πρόσληψη.
- Ασβεστίο ούρων. Η τιμή του ασβεστίου ούρων εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τη νεφρική λειτουργία, την πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D3, φωσφόρου και νατρίου. Επίσης, εξαρτάται από τον ρυθμό της οστικής αποδόμησης. Ως εκ τούτου, η τιμή του ασβεστίου ούρων αντανakλά το συνολικό ισοζύγιο του ασβεστίου παρά, μεμονωμένα, το βαθμό οστικής αποδόμησης.
- C-Τελοπεπτίδια (CTX) και N-Τελοπεπτίδια (NTX). Πρόκειται για διαφόρων μεγεθών πεπτιδικά θραύσματα που ελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη φάση αποδόμησης του κολλαγόνου. Προσδιορίζονται μέσω μιας ειδικής μεθόδου ELISA.
- Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b). Είναι ισοένζυμα των οστών, των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων, του προστάτη, και του σπλήνα. Εκκρίνονται από τους ενεργοποιημένους οστεοκλάστες και ως εκ τούτου θεωρείται μία ιδιαίτερα ευαίσθητη και ειδική μέτρηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.
- Οστεοποντίνη (OPN). Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη που εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων. Η OPN διεγείρει την ενδοκυττάρια διαδικασία της κυτταρικής εξαλλαγής. Επίσης, συμβάλλει στην κυτταρική μετανάστευση και προσκόλληση (33).

1.5. RANKL / RANK / OPG

Ο υποδοχέας ενεργοποίησης του NF-κB (RANK), ο υποδοχέας ενεργοποίησης του NF-κB-ligand (RANKL) και η οστεοπροτεγερίνη (OPG) είναι τα κύρια συστατικά αυτού του συστήματος. Το σύστημα RANKL / RANK / OPG είναι γνωστό για τον ρόλο του στην ωρίμανση των οστεοκλαστών και την αναδιαμόρφωση των οστών. Πριν από την ανακάλυψη του συστήματος RANKL / RANK / OPG, στη δεκαετία του 1990, υπήρχε η άποψη ότι ορισμένοι παράγοντες που εκφράζονται στους οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (34).

Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) εκκρίνεται από οστεοβλάστες και οστεογονικά στρωματικά βλαστικά κύτταρα και προστατεύει τον σκελετό από υπερβολική αποδόμηση οστού δεσμεύοντας το RANKL και αποτρέποντάς τον να αλληλεπιδρά με το RANK. Η αναλογία RANKL / OPG στον μυελό των οστών είναι επομένως ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της οστικής μάζας σε φυσιολογικές και νοσηρές καταστάσεις. Το σύστημα RANKL / RANK ρυθμίζει επίσης το σχηματισμό λεμφαδένων και τη διέγερση των γαλακτοφόρων πόρων του μαζικού αδένα και η OPG προστατεύει μεγάλες αρτηρίες από την ασβεστοποίηση.

Η ανακάλυψη του συστήματος RANKL / RANK / OPG αντιπροσωπεύει τη σημαντικότερη πρόοδο στη βιολογία των οστεοκλαστών των τελευταίων τριών δεκαετιών. Αυτό το σύστημα βοηθά στη διατήρηση της σκελετικής ομοιόστασης και διαταράσσεται στις περισσότερες ασθένειες που επηρεάζουν τον σκελετό λόγω διαταραχής των επιπέδων RANKL, OPG ή και των δύο. Οι οστεοκλάστες όχι μόνο ανταποκρίνονται σε σήματα από οστεοβλάστες και άλλους τύπους κυττάρων που εμπλέκονται σε ανοσοαποκρίσεις, αλλά επίσης ρυθμίζουν τις λειτουργίες των οστεοβλαστών. Επιπλέον, το σύστημα RANKL / RANK / OPG παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη άλλων ιστών και φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη ορισμένων κακοήθων όγκων (35).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GLP-1

2.1. Μηχανισμός δράσης GLP-1

Ο γαστρεντερικός σωλήνας εκκρίνει πεπτίδια (ινκρετίνες), τα οποία ρυθμίζουν τη μεταβολική διαχείριση των συστατικών της τροφής (36). Το Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), συντίθεται και εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινή L-κύτταρα του εντέρου σε απάντηση στη πρόσληψη τροφής και διασπάται ταχύτατα στην κυκλοφορία από το ένζυμο DPP-4 (37). Διεγείρει τη βιοσύνθεση και την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, προάγει τον πολλαπλασιασμό και ελαττώνει την απόπτωση των β-κυττάρων, καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, αυξάνει την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και ασκεί νευροπροστατευτική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (38). Οι δράσεις του GLP-1 στην αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και στην καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης διαμεσολαβούνται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 η έκκριση και η δράση του GLP-1 μετά το γεύμα είναι μειωμένη με αποτέλεσμα τη δημιουργία υπεργλυκαιμίας, επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμίας (13).

2.2. Κατηγορίες GLP-1 αγωνιστών

Οι GLP-1RAs χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη διάρκεια δράσης: 1) βραχείας δράσης ή γευματικοί (εξενατίδη, λιξισενατίδη), 2) μακράς δράσης (λιραγλουτίδη – 24ωρη δράση, χορηγείται μια φορά την ημέρα, εξενατίδη LAR και ντουλαγλουτίδη χορηγούνται μια φορά την εβδομάδα). Μετά την υποδόρια χορήγηση οι γευματικοί GLP-1RAs προκαλούν βραχείες αυξήσεις του GLP-1 στο αίμα, οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές αυξήσεις του ενδογενούς GLP-1 κατά τη διάρκεια των γευμάτων (15). Οι μακράς δράσης GLP-1RAs χαρακτηρίζονται από φαρμακολογικές σταθερές αυξήσεις στο αίμα μετά τη χορήγηση, οι οποίες οδηγούν σε παρατεταμένη διέγερση των υποδοχέων του GLP-1 στους ιστούς. Αυτές οι φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα των GLP-1Ras (12).

2.2.1. Βραχείας δράσης GLP-1 αγωνιστές

Τα συνιστώμενα διαστήματα δοσολογίας των βραχέων GLP-1 αναλόγων είναι δύο φορές την ημέρα για την εξενατίδη (πριν από το πρωινό και το δείπνο) και μία φορά την ημέρα για τη λιξιसेνατίδη (συνήθως πριν από το πρωινό). Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής αυτών των παραγόντων σημαίνει ότι ενεργοποιούν τον GLP-1 υποδοχέα μόνο για περίπου 6 ώρες και μετά οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα μειώνονται στα αρχικά επίπεδα. Ως εκ τούτου αυτοί οι παράγοντες έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ωστόσο, οι ταχείες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις αυτών των αναλόγων βραχείας δράσης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση τους, έχουν ως αποτέλεσμα την ουσιαστική καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, με αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερες τιμές γλυκόζης μετά το γεύμα (14). Πράγματι, η μεταγευματική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα που προκαλείται από βραχείας δράσης αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 φαίνεται να οφείλεται κυρίως σε καθυστερημένη γαστρική εκκένωση, η οποία οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό εισόδου γλυκόζης στο δωδεκαδάκτυλο και στη συνέχεια στην κυκλοφορία. Αυτή η επιβραδυνόμενη αποδόμηση της γλυκόζης έχει μεγάλη σημασία κατά την εξέταση της θεραπείας με αυτά τα φάρμακα, επειδή τα στοιχεία δείχνουν ότι τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης καθορίζονται από τον ρυθμό παροχής γλυκόζης στο δωδεκαδάκτυλο και όχι από τη συνολική ποσότητα γλυκόζης που παρέχεται. Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί γιατί οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 βραχείας δράσης φαίνεται να ασκούν ένα φαινόμενο μείωσης της ινσουλίνης στη μεταγευματική κατάσταση παρά το σημαντικό ινσουλινότροπο αποτέλεσμα του ίδιου του GLP-1 (39).

Εξενατίδη (Exenatide)

Η εξενατίδη προέρχεται από τον σίελο της σαύρας *Gila monster* και είναι 53% ομόλογο με το εγγενές ανθρώπινο GLP-1. Λόγω της δομικής ομοιότητάς με το φυσικό GLP-1, η εξενατίδη συνδέεται στον υποδοχέα του ανθρώπινου GLP-1 και οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης που εξαρτάται από τη γλυκόζη, αποκαθιστώντας ουσιαστικά την απόκριση ινσουλίνης της πρώτης φάσης που συχνά εξασθενεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (40). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένης της βασικής ινσουλίνης. Επειδή η εξενατίδη επαναφέρει την πρώτη φάση απόκρισης της ινσουλίνης, οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται πριν από τα γεύματα και όχι μετά το φαγητό. Συγκεκριμένα, η εξενατίδη ενδείκνυται ως ένεση δύο φορές την ημέρα, η οποία χορηγείται εντός 60 λεπτών πριν από την

κατανάλωση των δύο γευμάτων της ημέρας. Για να ελαχιστοποιηθεί ο πιθανός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, κάθε ένεση πρέπει να χορηγείται σε απόσταση τουλάχιστον 6 ωρών. Αρχικά όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν με ένεση δόσης 5μg για να αυξήσουν την ανοχή. Μετά από περίοδο ενός μήνα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 10μg, καθώς φαίνεται να υπάρχει δοσοεξαρτώμενη επίδραση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης. Στις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν την εξενατίδη λόγω ναυτίας και εμέτου, η δόση των 5 μg φαίνεται επίσης αποτελεσματική στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1C (41).

Λιξιसेνατίδη (Lixisenatide)

Η λιξιसेνατίδη, όπως και η εξενατίδη, είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1. Σε προκλινικές μελέτες, η λιξιसेνατίδη καθυστέρησε σημαντικά τη γαστρική κένωση, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης μετά τη λήψη γλυκόζης από το στόμα. Παρόμοια με τα ευρήματα σε ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη, η χορήγηση της λιξιसेνατίδης πριν από το γεύμα οδηγεί σε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα μετά το γεύμα (42). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν έντονα ότι οι επιδράσεις της λιξιसेνατίδης στον μεταγευματικό γλυκαιμικό έλεγχο προκαλούνται κυρίως μέσω καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης. Ωστόσο, οι επιδράσεις του συγκεκριμένου παράγοντα στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας φαίνεται να είναι μικρότερες από αυτές που παρατηρούνται σε άτομα που έλαβαν αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης. Είναι ενδιαφέρον ότι παρά τον σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής της λιξιसेνατίδης, παρατηρήθηκαν επίσης μέτριες μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μετά το μεσημεριανό γεύμα και το δείπνο σε ασθενείς που έκαναν την ένεση μία φορά την ημέρα, πριν από το πρωινό.

Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με λιξιसेνατίδη οδήγησε σε μείωση των επιπέδων HbA1c στο πλάσμα, η οποία συνοδεύτηκε από μείωση του σωματικού βάρους 1-3 kg. Η συχνότητα της ναυτίας ήταν χαμηλότερη όπως και τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν λιγότερα σε ασθενείς που λάμβαναν λιξιसेνατίδη μία φορά καθημερινά από ότι σε εκείνους που έλαβαν εξενατίδη δύο φορές την ημέρα (43).

2.2.2. Μακράς δράσης GLP-1 αγωνιστές

Οι μακράς δράσης GLP-1 αγωνιστές παράγουν συνεχή ενεργοποίηση του GLP-1 υποδοχέα, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Αυτό

αντικατοπτρίζεται για παράδειγμα, στο εύρημα ότι η ρύθμιση της γλυκαιμίας που παράγεται από τη ντουλαγλουτίδη διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια του εβδομαδιαίου κύκλου δοσολογίας.

Οι μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας επιτυγχάνονται κυρίως λόγω της γλυκοζοεξαρτώμενης ινσουλινότροπης δράσης και της μειωμένης έκκρισης γλυκαγόνης στην κατάσταση νηστείας. Είναι επίσης εμφανής η μεταγευματική μείωση των επιπέδων γλυκόζης με τους μακροχρόνιους GLP-1 αγωνιστές. Επειδή αυτοί οι παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν αξιοσημείωτα αποτελέσματα στη γαστρική εκκένωση, πιθανώς λόγω της ταχείας ανάπτυξης ταχυφυλαξίας, αυτό το αποτέλεσμα διαμεσολαβείται μέσω της αυξημένης έκκρισης της ινσουλίνης μεταγευματικά και αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης (44).

Οι ενώσεις μακράς δράσης έχουν επίσης πολύ πιο έντονη επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε σχέση με τους βραχείας δράσης GLP-1 αγωνιστές. Αυτό, σε συνδυασμό με τις επιδράσεις στη μεταγευματική γλυκόζη, εξηγεί γιατί οι μακράς δράσης GLP-1 αγωνιστές εμφανίζονται πιο «ισχυροί» από τους βραχείας δράσης GLP-1 αγωνιστές για τη μείωση της HbA1c. Στην πραγματικότητα, όλες οι μελέτες που συγκρίνουν άμεσα τους μακράς και βραχείας δράσης GLP-1 αγωνιστές διαπίστωσαν ότι οι παράγοντες μακράς δράσης παρουσίασαν σταθερά μεγαλύτερες μειώσεις στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και μεγαλύτερη επίδραση στη HbA1c (45).

Λιραγλουτίδη (Liraglutide)

Η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 97% με την φυσική ορμόνη που συνδέεται στον υποδοχέα του GLP-1 και τον ενεργοποιεί. Ενισχύει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, βελτιώνει τη λειτουργία β-κυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δε φαίνεται να έχει μεγάλη επίδραση στη γαστρική εκκένωση. Η τυποποιημένη θεραπευτική δόση με λιραγλουτίδη είναι 1,2mg μία φορά την ημέρα υποδορίως, αλλά συνιστάται αύξηση έως 1,8mg μία φορά την ημέρα εάν ο ασθενής έχει ανεπαρκή γλυκαιμική απόκριση στο φάρμακο (46, 47).

Ντουλαγλουτίδη (Dulaglutide)

Η ντουλαγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 90% στο ανθρώπινο GLP-1, αλλά με δομικές τροποποιήσεις για προστασία από την αποδόμηση από τους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) (48).

Η ντουλαγλουτίδη συνδέεται με τον υποδοχέα GLP-1 και εμφανίζει αρκετές αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις του εγγενούς GLP-1. Αυξάνει τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, αυξάνοντας την ενδοκυτταρική κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), και καταστέλλει την αυξημένη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα. Επιπλέον, η ντουλαγλουτίδη προάγει τον κορεσμό και ελαττώνει την πρόσληψη τροφής μειώνοντας την όρεξη.

Η ντουλαγλουτίδη χορηγείται με ένεση υποδορίως στην κοιλιακή χώρα, το μηρό ή τον άνω βραχίονα και η δόση μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς γεύματα μια φορά την εβδομάδα (49).

Εξενατίδη LAR

Η μακράς δράση σύνθεση της εξενατίδης LAR αναπτύχθηκε για να διατηρηθεί σταθερό το επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα με μια εβδομαδιαία χορήγηση.

Η εξενατίδη ενθυλακώνεται σε μικροσφαιρίδια από τα οποία εκκρίνεται παρατεταμένα κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας. Από μελέτες φάνηκε ότι η εξενατίδη LAR παρουσιάζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στη γλυκαιμική ρύθμιση και στην απώλεια βάρους (50).

2.3. Οφέλη των GLP-1 αγωνιστών

2.3.1. Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και συχνά εμφανίζουν και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως παχυσαρκία, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία.

Ως εκ τούτου, ο ιδανικός παράγοντας για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 θα είχε ευνοϊκές επιδράσεις στο βάρος, την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν δείξει καρδιοπροστατευτική δράση σε ορισμένα ζωικά μοντέλα και κλινικές μελέτες. Μελέτες έδειξαν ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μπορεί στην πραγματικότητα να μειώσουν καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν αξιολογηθεί ως προς την αύξηση βάρους, την αρτηριακή πίεση και τις παραμέτρους των λιπιδίων, καθώς και για άλλα καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο με συνολικά θετικά οφέλη (51, 52).

2.3.2. Απώλεια Βάρους

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης και καρδιαγγειακών παθήσεων. Το GLP-1 μειώνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, γεγονός που αυξάνει το χρόνο αποδόμησης των θρεπτικών ουσιών. Αυξάνει επίσης τον κορεσμό, αυξάνει τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και μειώνει τις συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα (53). Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, το GLP-1 μειώνεται. Σε μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 21 δοκιμές και 3395 συμμετέχοντες που τους χορηγήθηκαν GLP-1 αγωνιστές, σε σύγκριση με 3016 συμμετέχοντες που τους χορηγήθηκαν διαφορετικοί παράγοντες θεραπείας του διαβήτη, όλες οι δοκιμές έδειξαν μείωση του βάρους, η οποία κυμαινόταν από - 0,2 έως - 7,2 κιλά. Υψηλότερες δόσεις αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη απώλεια βάρους. Ασθενείς που έλαβαν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη glargine, αύξησαν το βάρος τους και οι συνολικές διαφορές βάρους ήταν 4-5 kg (54).

2.3.3. Αρτηριακή πίεση και λιπίδια

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση του αίματος και στις λιπιδιαμικές παραμέτρους σε κλινικές δοκιμές. Τα περισσότερα από τα δεδομένα είναι για τη λιραγλουτιδίη και την εξενατίδη, δεδομένου ότι ήταν διαθέσιμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (55).

2.3.4. Λειτουργία βήτα κυττάρων

Όταν έχει γίνει η διάγνωση του διαβήτη τύπου 2, θεωρείται ότι περίπου 50% της λειτουργίας των β-κυττάρων έχει χαθεί. Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 αποτυγχάνουν να διατηρήσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω της εξέλιξης της νόσου και της μείωσης της λειτουργίας των β-κυττάρων. Επειδή τα παγκρεατικά βήτα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκριση ινσουλίνης, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την προστασία της λειτουργίας των β-κυττάρων και ενδεχομένως την αντιστροφή της κλινικής πορείας του διαβήτη. Οι αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 προκαλούν εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απόκριση ινσουλίνης και επομένως προστατεύουν τα βήτα κύτταρα από την απόπτωση (56).

2.4. Ανεπιθύμητα Συμβάντα

2.4.1. Γαστρεντερικό σύστημα

Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών αγωνιστών υποδοχέα GLP-1. Μεταξύ των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, η ναυτία και η διάρροια ήταν πολύ συχνές, ενώ ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, ο κοιλιακός πόνος και η δυσπεψία ήταν λιγότερο συχνές. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν πιο έντονη στην αρχή της θεραπείας, αλλά τα γαστρεντερικά συμπτώματα μειώνονταν σταδιακά καθώς η θεραπεία συνεχιζόταν. Η ναυτία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται στους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 και επηρεάζεται έως και 50% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια έως μέτρια επεισόδια ναυτίας που φαίνεται να εξαρτώνται από τη δόση και να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου που πιθανόν προκύπτει από την ανάπτυξη ανοχής. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η θεραπεία με εξενατίδη διακόπηκε στο 4% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές λόγω ναυτίας. Επιπλέον, η ντουλαγλουτίδη, συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμετού στη δόση των 1,5 mg σε σύγκριση με την εξενατίδη (57, 58).

2.4.2. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η θεραπεία με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 έχει συσχετιστεί με μια μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη έχουν συσχετιστεί με αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού (1-2 παλμοί / λεπτό), αν και μια ολοκληρωμένη ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών με εξενατίδη έδειξε μόνο μια μέση αύξηση 0,5 παλμών / λεπτό.

Γενικά, η αύξηση του καρδιακού ρυθμού με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 είναι μικρή αλλά κλινικά σημαντική καθώς ο καρδιακός ρυθμός είναι δείκτης καρδιαγγειακής νόσου (59).

2.4.3. Οξεία παγκρεατίτιδα

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών καθώς και στην κλινική πρακτική, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξενατίδη και άλλους αγωνιστές υποδοχέων GLP-1.

Είναι σημαντικό ότι η συχνότητα εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας δεν αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών φάσης II και III με οποιονδήποτε από τους διαθέσιμους αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, αν και αυτές οι μελέτες, περιελάμβαναν περιορισμένο αριθμό ασθενών και χρόνο παρατήρησης. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας που έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούνται από θεραπείες με βάση την ινκρετίνη. Ορισμένα ιστολογικά δείγματα που ελήφθησαν από όργανα ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και που έλαβαν ινκρετίνες παρουσίασαν παγκρεατικές ανωμαλίες, αλλά δεν είναι γνωστό εάν άλλοι συγγυτές μπορεί να το έχουν προκαλέσει αυτό, καθώς οι ασθενείς με διαβήτη συχνά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς διαβήτη. Μια ανάλυση δεδομένων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία που έλαβαν λιραγλουτίδη αποκάλυψε αύξηση των μέσων συγκεντρώσεων λιπάσης > 10 IU, επίδραση που ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 σε ασθενείς με κλινικά συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας είναι επομένως σκόπιμη και η αποφυγή αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας θα ήταν συνετή (39).

2.4.4. Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Η έκθεση σε αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης έχει δείξει αύξηση της υπερπλασίας των θυρεοειδικών κυττάρων C, των αδενωμάτων και των μυελοειδικών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς σε ποντίκια, αλλά όχι σε ανθρώπους. Τα C-κύτταρα των τρωκτικών έχουν σημαντικά περισσότερους υποδοχείς GLP-1 από τους ανθρώπους, κάτι που μπορεί να εξηγήσει αυτή την αύξηση σε ορισμένες μελέτες σε ζώα. Τα ποντίκια αναπτύσσουν επίσης καρκινώματα των C-κυττάρων του θυρεοειδούς σε πολύ υψηλότερα ποσοστά από τους ανθρώπους και έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις ακόμη και σε ποντίκια που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Γενικά, το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς στον άνθρωπο είναι πολύ σπάνιο. Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές η χρήση αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 δεν έχει δείξει καμία περίπτωση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς.

Ωστόσο, όλοι οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, με εξαίρεση την εξενατίδη δύο φορές ημερησίως, αντενδείκνυνται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς και πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (60).

2.4.5. Επίδραση στα νεφρά

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν προστατευτικό ρόλο στη διαβητική νεφροπάθεια. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης συσχετισμοί αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 με οξεία νεφρική βλάβη. Η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω της σπειραματικής διήθησης και δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα περισσότερα άτομα που παρουσίασαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με εξενατίδη είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικής νόσου, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο, που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη υγρών και απώλεια υγρών και να οδηγήσουν σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (61).

Η λιραγλουτίδη διασπάται φυσικά στο σώμα άρα δεν απαιτεί νεφρική αποβολή και η ήπια νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει αποδείξει σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλειά της. Ωστόσο, υπήρξαν αναφορές περιστατικών οξείας νεφρικής βλάβης με χρήση λιραγλουτίδης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (62).

Η ντουλαγλουτίδη δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης, συνιστάται όμως η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που αναφέρουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (54).

2.4.6. Δερματικές αντιδράσεις

Οι δερματικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, ερύθημα ή κνησμός στο σημείο της ένεσης, είναι συχνές στους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1. Η κύρια αντίδραση στο σημείο της ένεσης είναι κνησμός. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνότερα παροδικές και γενικά δεν προκαλούν διακοπή της θεραπείας. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με GLP-1 ανάλογα και που αναπτύσσουν αντισώματα κατά του φαρμάκου, τείνουν να έχουν περισσότερες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, παρά το γεγονός ότι

αντιμετωπίζουν παρόμοια ποσοστά και τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών με ασθενείς που δεν αναπτύσσουν αντισώματα. Πολλοί ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα παρουσίασαν μικρά, αυξημένα εξογκώματα και αυτή η αντίδραση αποδίδεται στις γνωστές ιδιότητες του σκευάσματος από πολυμερή μικροσφαιρίδια (D,L-lactide coglycolide). Τα οζίδια αυτά ήταν συνήθως ασυμπτωματικά, υποχώρησαν σε 4-8 εβδομάδες και οι ασθενείς δεν αποσύρθηκαν από τη θεραπεία. Περίπου το 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λιραγλουτίδη για πάνω από 26 εβδομάδες ανέφεραν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. εξάνθημα στο σημείο της ένεσης και ερύθημα) που ήταν συνήθως ήπιες και οδήγησαν σε διακοπή λιγότερο από το 0,2% των ασθενών (63).

2.5. Νοσηλευτική επαγρύπνηση

Η αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη εξαρτάται από την ύπαρξη της διεπιστημονικής διαβητολογικής ομάδας. Η εκπαίδευση στο διαβήτη αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης της ασθένειας. Η επαφή με την ομάδα φροντίδας του διαβήτη βοηθά τους ανθρώπους να αυτοδιαχειρίζονται τη νόσο τους, παρέχοντας συμβουλές και υποστήριξη. Οι εξειδικευμένοι νοσηλευτές στον διαβήτη πρέπει να είναι επαρκώς καταρτισμένοι ώστε να εξηγούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα οφέλη των φαρμάκων. Μια εκπαιδευτική συνεδρία για το άτομο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την οικογένεια του με τον εξειδικευμένο νοσηλευτή είναι απαραίτητη για την ασφαλή χρήση των GLP-1 αγωνιστών. Τα σημαντικά ζητήματα που θα πρέπει να καλυφθούν είναι η επεξήγηση των πιθανών οφελών όπως η μείωση της γλυκαιμίας, η απώλεια βάρους και ο χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας στη θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές. Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν ορισμένες παρενέργειες που πρέπει να συζητηθούν με τους ασθενείς. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων εκτός από την αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης, ενδεχομένως να έχει αρνητικές επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό. Η σχετική απώλεια βάρους που μπορεί να προκαλέσουν, ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της οστικής πυκνότητας. Η έγκαιρη διάγνωση των συμπτωμάτων από τον νοσηλευτή και η παραπομπή σε ειδικό γιατρό, θα μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος των οστών και των σοβαρών επιπλοκών που συχνά απαιτούν χειρουργική επέμβαση και πιθανόν να οδηγήσουν σε

παραμορφώσεις αναπηρίες ή ακόμη και θάνατο. Η εστίαση στην εμφάνιση συμπτωμάτων που είναι πιθανό να βιώσουν οι ασθενείς όπως ναυτία, εμετός, διάρροια και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, θα βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των ανησυχιών των ασθενών. Επιπλέον, θα πρέπει να υπάρξει προειδοποίηση για συμπτώματα παγκρεατίτιδας (ξαφνικός έντονος πόνος στην περιοχή του επιγάστριου, που συνοδεύεται από ναυτία, εμέτους, ταχυκαρδία) και εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να διακόπτεται. Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 διατίθενται σε ενέσιμη μορφή, σε συσκευές τύπου πένας άρα είναι πολύ σημαντικό να γίνει επίδειξη του τρόπου χορήγησης των ενέσεων, σύσταση για εναλλαγή των σημείων των ενέσεων (κοιλιακή χώρα, μηρό, άνω βραχίονα) και εκπαίδευση σχετικά με την πιθανότητα τοπικού ερεθισμού ή σχηματισμού οζιδίων στο σημείο της ένεσης. Τέλος, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές δεν είναι ενέσεις ινσουλίνης (64).

Η κατηγορία φαρμάκων των GLP-1 αγωνιστών προσφέρει στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης μια σημαντική νέα επιλογή θεραπείας με ξεχωριστά οφέλη και περιορισμούς σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη. Η συνεργασία μεταξύ των ασθενών και των μελών της διεπιστημονικής ομάδας μπορεί να εξατομικεύσει τη θεραπεία και να εφαρμόσει στρατηγικές για τη βελτίωση της αποδοχής και της αυτοδιαχείρισης των ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1. Κάτι τέτοιο θα βοηθήσει αναμφίβολα τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 να επιτύχουν τους μεταβολικούς και θεραπευτικούς τους στόχους (65).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) μπορεί να επηρεάσει την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο καταγμάτων των οστών παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με διαβήτη έχουν υψηλότερη οστική πυκνότητα σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα. Οι μηχανισμοί που διέπουν τις επιζήμιες επιπτώσεις του διαβήτη στην σκελετική υγεία είναι εν μέρει κατανοητοί. Θεωρείται ότι οι καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου κατάγματος είναι πολυπαραγοντικοί, συμπεριλαμβανομένων των μικροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη, του κινδύνου πτώσης και των μεταβολών που σχετίζονται με τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Όπως τεκμηριώνεται σε προκλινικά μοντέλα, η υπεργλυκαιμία μπορεί να τροποποιήσει το μεταβολισμό του ασβεστίου και της βιταμίνης D με αποτέλεσμα τη μειωμένη ορυκτοποίηση των οστών, μειώνει την παραγωγή και τη δραστηριότητα της οστεοκαλσίνης (OC) ενώ αυξάνει την έκφραση του Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) υποδοχέα (66). Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η δυναμική του σκελετού μειώνεται στον διαβήτη τύπου 2 με μειωμένη λειτουργία των οστεοβλαστών όπως τεκμηριώνεται από τους μειωμένους βιοχημικούς δείκτες σχηματισμού οστού και τον χαμηλότερο ρυθμό σχηματισμού του οστού. Επιπλέον, οι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων από εκείνους των οποίων η νόσος ελέγχεται επαρκώς και αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ανακατασκευή των οστών. Έτσι, πολλαπλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Οι συνέπειες τέτοιων επιπλοκών ΣΔτ2 είναι σοβαρές που συχνά απαιτούν χειρουργική επέμβαση και πιθανόν να οδηγήσουν σε παραμορφώσεις, αναπηρίες ή ακόμη και θάνατο. Είναι επείγον και ζωτικής σημασίας για τα φάρμακα κατά του διαβήτη να μην αυξάνουν τουλάχιστον τον κίνδυνο κατάγματος των οστών (67).

Η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στον μεταβολισμό των οστών προσελκύει αυξανόμενη προσοχή λόγω της ανακάλυψης συσχέτισης μεταξύ ΣΔτ2 και οστεοπόρωσης. Οι Glucagon like peptide-1 (GLP-1) αγωνιστές είναι μια σχετικά νέα και πολλά υποσχόμενη κατηγορία φαρμάκων για το ΣΔτ2 και η αποτελεσματικότητά τους έχει οδηγήσει σε αυξανόμενο ενδιαφέρον για τους μηχανισμούς στους οποίους βασίζονται οι επιπτώσεις τους στον μεταβολισμό των οστών. Έχει αναφερθεί ότι το GLP-1 μπορεί να ενισχύσει την οστική πυκνότητα και να βελτιώσει την ποιότητα των οστών και η σχέση μεταξύ του GLP-1 και των καταγμάτων των οστών είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Το GLP-1 μπορεί να προάγει το σχηματισμό των οστών και να αναστέλλει την αποδόμηση των

οστών, αλλά η συγκεκριμένη διαδικασία και οι σχετικές μοριακές οδοί δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές (16). Έχοντας στο επίκεντρο τον ασθενή πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι επιδράσεις των αντι-υπεργλυκαιμικών παραγόντων όχι μόνο στην αποτελεσματικότητα της μείωσης της γλυκόζης αλλά και σε άλλες ενέργειες πέρα από τη γλυκόζη όπως ο οστικός μεταβολισμός. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει την τρέχουσα κατάσταση της έρευνας σχετικά με τον αντίκτυπο του GLP-1 στον μεταβολισμό των οστών και τους πιθανούς μηχανισμούς του.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνήσει την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στον οστικό μεταβολισμό και να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Κριτήρια για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα

Τα κριτήρια ένταξης των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα είναι:

- Τα άρθρα να είναι γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα.
- Οι χρονολογίες δημοσίευσης τους να είναι μεταξύ 2009 - 2019.
- Να έχουν δημοσιευθεί από επίσημους επιστημονικούς φορείς όπως παγκόσμιοι κρατικοί φορείς, πανεπιστημιακά ιδρύματα, ερευνητικά κέντρα, νοσηλευτικά ιδρύματα, Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κτλ.
- Άρθρα που έχουν δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά.

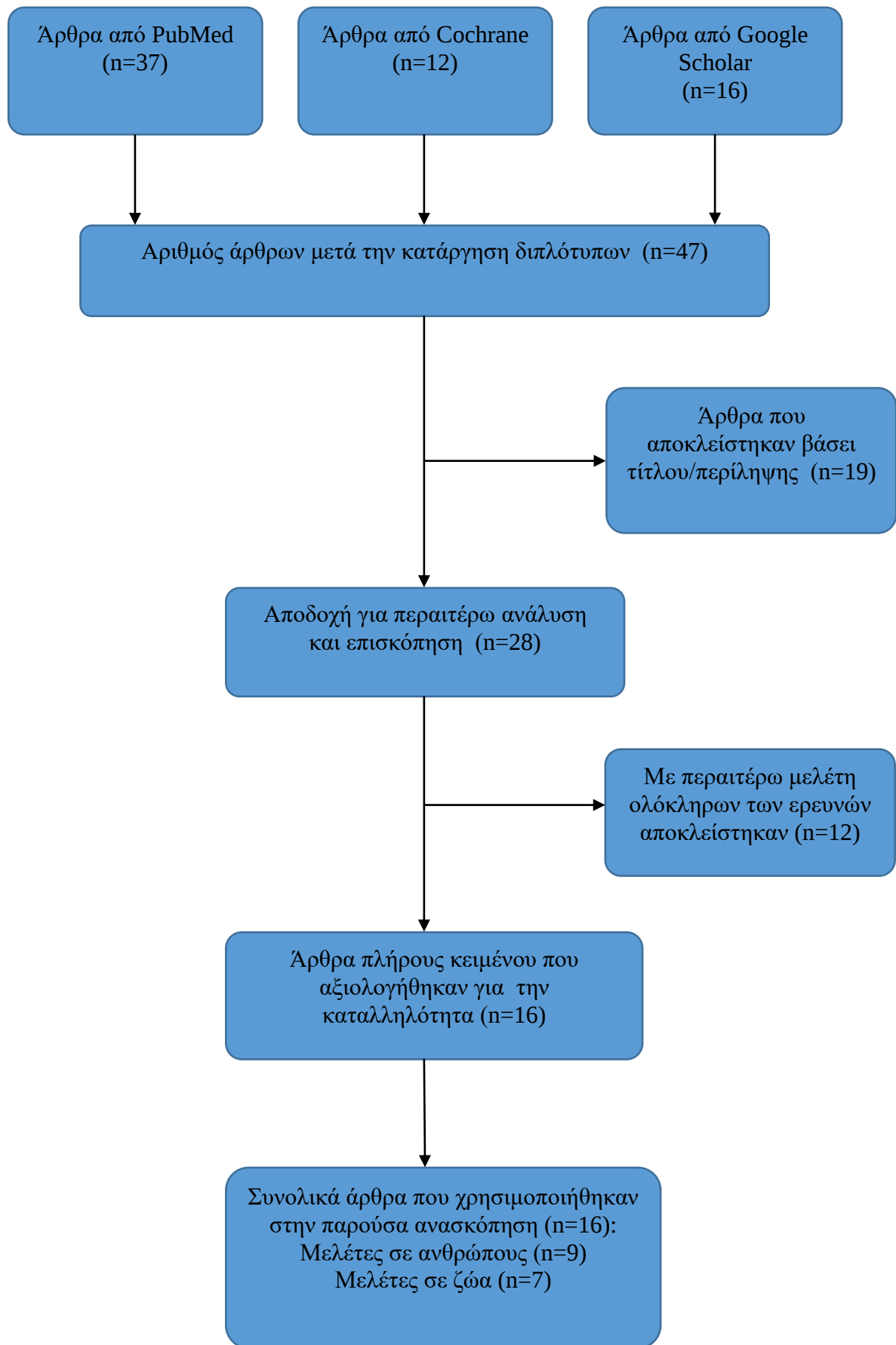
Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης Pubmed, Google Scholar και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), την περίοδο μεταξύ Οκτωβρίου 2019 και Ιανουαρίου 2020. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε συνδυασμό των διάφορων όρων όπως: GLP-1 αγωνιστές, οστική πυκνότητα, σακχαρώδης διαβήτης, στην

αγγλική γλώσσα GLP-1RAs, bone mineral density, diabetes mellitus, ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα πλησίαζαν όσο το δυνατόν περισσότερο το θέμα της έρευνας. Η διαδικασία επιλογής των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην διπλωματική εργασία φαίνεται στο διάγραμμα 1.

Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε με στόχο τη συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στον οστικό μεταβολισμό προέκυψαν 60 άρθρα. Μετά από την αφαίρεση διπλοεγγραφών, άρθρων που απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης και άρθρων που απορρίφθηκαν μετά την πλήρη ανάγνωση του κειμένου, 16 άρθρα συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Τα 9 άρθρα αφορούν μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους και πρόκειται για 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 3 μετα-αναλύσεις, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων και μια μελέτη κοόρτης (Πίνακας 1). Τα υπόλοιπα άρθρα αφορούν μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα (τρωκτικά) (Πίνακας 2).



Διάγραμμα ροής 1: Διαδικασία επιλογής και ανασκόπησης άρθρων

Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει διαφωνία για το κατά πόσο οι αγωνιστές GLP-1 μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο κατάγματος (68), η θεραπεία με αυτή την κατηγορία φαρμάκων φαίνεται να είναι μια ιδανική θεραπευτική επιλογή σε διαβητικούς με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων λόγω του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας, επομένως ο κίνδυνος πτώσεων είναι μειωμένος (69). Παρά τις ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των οστών που αποκαλύπτονται στις μελέτες σε τρωκτικά, πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αγωνιστές GLP-1 δεν έχουν καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικής ανακατασκευής (70). Τα κύρια ευρήματα των σχετικών μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και Πίνακα 4.

Μελέτες σε ανθρώπους

Η απώλεια του σωματικού βάρους μπορεί να μειώσει την πυκνότητα των οστών και να αυξήσει τον κύκλο ανασχηματισμού των οστών στους ασθενείς με ΣΔτ2. Οι Bunck et al. αξιολόγησαν τις επιδράσεις των θεραπειών με εξενατίδη, έναν αγωνιστή υποδοχέα του GLP-1 έναντι της γλαργινικής ινσουλίνης στο σωματικό βάρος και αν διέφεραν σε σχέση με την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό και στους δείκτες ομοιόστασης ασβεστίου σε αυτούς τους ασθενείς. Εξήντα εννέα ασθενείς με ΣΔτ2 που λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη (45 άνδρες, 24 γυναίκες) και μέση ηλικία 59 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε εξενατίδη (n = 36) και γλαργινική ινσουλίνη (n=33) που προστέθηκαν στη θεραπεία τους με μετφορμίνη. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας έγινε με τη μέθοδο της διπλής ενεργειακής αποδόμησης ακτίνων X (DEXA) στην αρχή και μετά από 44 εβδομάδες. Επιπλέον, μετρήθηκαν η αλκαλική φωσφατάση (ALP), το ασβέστιο (Ca) και ο φώσφορος, ως δείκτες οστικού μεταβολισμού και ομοιόστασης του ασβεστίου. Κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας. Στις 44 εβδομάδες, η εξενατίδη, σε σύγκριση με τη θεραπεία με τη γλαργινική ινσουλίνη, μείωσε το σωματικό βάρος (-3,5kg), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη συνολική οστική πυκνότητα του σώματος είτε με την εξενατίδη είτε με την ινσουλίνη glargine. Επιπλέον, το φύλο δεν επηρέασε τα αποτελέσματα. Οι δείκτες της ALP, του Ca και του P παρέμειναν επίσης ανεπηρέαστοι μετά από θεραπεία 44 εβδομάδων και δεν αναφέρθηκαν κατάγματα οστών κατά τη μελέτη.

Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που έδειξε ότι η θεραπεία με εξενατίδη 44 εβδομάδων δεν επηρέασε την οστική πυκνότητα και τους δείκτες μεταβολισμού των οστών και ομοιόστασης του ασβεστίου σε ασθενείς με ΣΔτ2 παρά τις επιδράσεις της εξενατίδης που

μειώνουν το βάρος του σώματος. Πράγματι, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με μείωση της οστικής μάζας και αύξηση της αποδόμησης των οστών. Ενώ η ινσουλίνη θα μπορούσε να μειώσει την αποδόμηση των οστών και οι επιδράσεις της στην αύξηση του βάρους έμμεσα θα μπορούσαν να αυξήσουν την οστική πυκνότητα, οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η επίδραση της εξενατίδης στη μάζα των οστών ως προς τη μείωση του σωματικού βάρους είναι ασαφείς. Συμπερασματικά, η θεραπεία με εξενατίδη 44 εβδομάδων δεν οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στη συνολική οστική πυκνότητα του σώματος σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔτ2, παρά τη σημαντική μείωση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, οι δείκτες μεταβολισμού των οστών και ομοιόστασης του ασβεστίου παρέμειναν επίσης ανεπηρέαστοι. Επομένως, απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες για να εκτιμηθεί εάν η παρατεταμένη θεραπεία με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 μπορεί να αντισταθμίσει τη μείωση της οστικής πυκνότητας που σχετίζεται με την απώλεια βάρους, αλλά το πιο σημαντικό, εάν μπορεί να παρέχει προστασία κατά των καταγμάτων των οστών σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 (71).

Η επίδραση της θεραπείας με εξενατίδη και ινσουλίνη στον οστικό μεταβολισμό, που παρουσιάστηκε στην προηγούμενη μελέτη έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Li et al., όπου πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση αντιδιαβητικών παραγόντων στον μεταβολισμό των οστών σε ασθενείς με πρόσφατο διαγνωσμένο ΣΔτ2. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εξήντα δύο νέο-διαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΔτ2 χωρίς προηγούμενη θεραπεία, με μέση ηλικία 59 έτη, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες με εξενατίδη (n=20), ινσουλίνη lispro (n=21) και πιογλιταζόνη (n=21) για θεραπεία 24 εβδομάδων. Η εξενατίδη εγχύθηκε υποδορίως σε δόση 5μg δύο φορές ημερησίως, ενώ μετά από 4 εβδομάδες αυξήθηκε στα 10μg δύο φορές την ημέρα. Η οστική πυκνότητα και οι δείκτες οστικής ανακατασκευής συμπεριλαμβανομένης της οστεοκαλσίνης (OC), του C-τερματικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου 1 (CTX-1) και του ισοενζύμου 5b της ανθεκτικής στο άλας του τρυγικού οξέος όξινης φωσφατάσης (TRAcP5b), αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και την 24^η εβδομάδα. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη δοκιμή και αποδείχθηκε ότι η εξενατίδη σε σύγκριση με τις θεραπείες με ινσουλίνη και πιογλιταζόνη μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος, ωστόσο η οστική πυκνότητα παρέμεινε ανεπηρέαστη και στις τρεις ομάδες μετά από τη θεραπεία 24 εβδομάδων. Παρόμοια με την οστική πυκνότητα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στους δείκτες οστικής ανακατασκευής ανεξάρτητα από οποιαδήποτε θεραπεία και δεν αναφέρθηκαν κατάγματα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Έχει αποδειχθεί όμως ότι τα επίπεδα των δεικτών της οστικής αναδιαμόρφωσης συσχετίζονται με τη διάρκεια του διαβήτη και οι συμμετέχοντες στη

συγκεκριμένη μελέτη ήταν ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2 που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με υπογλυκαιμικούς παράγοντες για 6 μήνες, με αποτέλεσμα η μικρή διάρκεια της νόσου σε συνδυασμό με τη μικρή διάρκεια της θεραπείας να μην καταφέρουν να αποδείξουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του GLP-1 αγωνιστή στην υγεία των οστών. Παρ' όλα αυτά με την άμεση σύγκριση της μονοθεραπείας των αντι-υπεργλυκαιμικών παραγόντων σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2, αποφεύγοντας τη συσχέτιση με τις επιδράσεις άλλων αντιδιαβητικών παραγόντων και διαφορετικής διάρκειας της νόσου και με την υιοθέτηση των δεικτών αναδιαμόρφωσης των οστών εκτός από την οστική πυκνότητα θα μπορούσαν να αποκαλυφθούν οι διαφορές μεταξύ των θεραπειών σε σχέση με την πρόιμη αλλαγή στον μεταβολισμό των οστών (72).

Με έναν μακράς δράσης αγωνιστή GLP-1 οι Gilbert et al. σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή προσπάθησαν να αναλύσουν τις επιδράσεις της μονοθεραπείας με λιραγλουτίδη στην οστική πυκνότητα σε ένα υποσύνολο ασθενών με διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Από τους συνολικά 61 ασθενείς, οι 20 χορηγήθηκαν με λιραγλουτίδη 1,8 mg/ ημέρα, οι 23 με λιραγλουτίδη 1,2 mg/ημέρα και οι 18 με γλιμεπιρίδη 8 mg/ημέρα για 52 ή 104 εβδομάδες και πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της συνολικής οστικής πυκνότητας με σάρωση DEXA. Σε αυτή την πρώτη μακροχρόνια ανάλυση της μονοθεραπείας με λιραγλουτίδη, δεν παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για περίοδο θεραπείας 2 ετών. Δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά στην αλλαγή της οστικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μεταξύ της λιραγλουτίδης και της γλιμεπιρίδης. Όπως έχει αναφερθεί σημαντική απώλεια βάρους σχετίζεται με αξιοσημείωτες μειώσεις στην οστική πυκνότητα, καθώς και με αύξηση του κινδύνου κατάγματος και στην παρούσα μελέτη, μικρές αλλαγές στη συνολική οστική πυκνότητα σε διάστημα 2 ετών δεν φαίνεται να σχετίζονται με αλλαγές στο σωματικό βάρος. Ωστόσο, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα από τόσο μικρό αριθμό ασθενών, καθώς ένας μεγάλος αριθμός αποσύρθηκε από τη μελέτη περιορίζοντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ενώ απαιτούνται αναλύσεις μεγαλύτερων δειγμάτων. Επιπλέον, η τρέχουσα ανάλυση περιέγραψε μόνο αλλαγές στη συνολική οστική πυκνότητα σε μικρό αριθμό ασθενών που παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια και δεν εξέτασαν αλλαγές στην περιφερειακή οστική πυκνότητα. Επομένως, θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες που να μετρούν την περιφερειακή οστική πυκνότητα, σε μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών με διαβήτη τύπου 2 για να προσδιορίσουν εάν η λιραγλουτίδη ή άλλες θεραπείες με GLP-1 αγωνιστές σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔτ2 (73).

Παρόλο που στις προηγούμενες μελέτες η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές δεν άλλαξε την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και με απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης, η θεραπεία με μακράς δράσης αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 αύξησε τον σχηματισμό οστού κατά 16% και απέτρεψε την απώλεια οστού μετά την απώλεια βάρους που αποκτήθηκε μέσω δίαιτας χαμηλών θερμίδων. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, τριάντα επτά υγιείς, παχύσαρκες όμως γυναίκες με μέση ηλικία 46 ετών, μετά από απώλεια βάρους που προκλήθηκε από δίαιτα χαμηλών θερμίδων, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ή χωρίς τη χορήγηση του GLP-1 αγωνιστή λιραγλουτιδης (1,2 mg / ημέρα) για 52 εβδομάδες. Οι οστικοί δείκτες αναδιαμόρφωσης των οστών CTX-1, N-terminal propeptide of type1 procollagen (P1NP), OC και ALP διερευνήθηκαν πριν και μετά την απώλεια βάρους και μετά από 52 εβδομάδες συντήρησης του βάρους. Στα ίδια χρονικά διαστήματα πραγματοποιήθηκε και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DEXA. Η συνολική οστική πυκνότητα σώματος δεν άλλαξε σε καμία από τις ομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης βάρους. Τα επίπεδα του P1NP στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά κατά 16% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιραγλουτιδίη, σε αντίθεση με μια όχι και τόσο σημαντική μείωση κατά 2% στην ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της OC στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά κατά 11% με τη θεραπεία με λιραγλουτιδίη σε αντίθεση με μια μη σημαντική αύξηση στην ομάδα ελέγχου. Η ALP και το CTX-1 δεν άλλαξαν σημαντικά σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες κατά τη φάση διατήρησης βάρους. Συμπερασματικά, σε αυτή τη μελέτη, αναφέρθηκε μια θετική επίδραση της θεραπείας με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 τη λιραγλουτιδίη στον σχηματισμό οστών και στην πρόληψη της οστικής απώλειας, υποστηρίζοντας τον θετικό ρόλο που έχει το GLP-1 στον μεταβολισμό των οστών, αποτρέποντας την απώλεια οστού σε παχύσαρκες, όχι διαβητικές γυναίκες που έχουν υποστεί μείωση του βάρους (74).

Σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2013 για να εκτιμηθεί εάν οι ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 παρουσιάζουν χαμηλότερη συχνότητα κατάγματος οστού σε σύγκριση με ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, αποδείχθηκε ότι η χρήση αυτών των παραγόντων δεν τροποποιούν τον κίνδυνο κατάγματος των οστών. Στην παρούσα μετα-ανάλυση, από τις 28 μελέτες που επιλέχθηκαν μόνο οι 7 ανέφεραν την εμφάνιση κατάγματος οστού όπου περιλαμβάνονταν 1337 ασθενείς, ηλικίας περίπου 56 ετών, που έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές με μέση διάρκεια θεραπείας 67 εβδομάδες. Από αυτές τις επτά δοκιμές, δύο ελέγχθηκαν με εικονικό φάρμακο, δύο πραγματοποιήθηκαν με σουλφονυλουρία - γλιμεπιρίδη, δύο πραγματοποιήθηκαν σε σύγκριση με τα σκευάσματα ινσουλίνης, μία με ινσουλίνη

glargine, η άλλη με ινσουλίνη aspart, και μία πραγματοποιήθηκε με σιταγλιπτίνη. Ο συνολικός αριθμός καταγμάτων των οστών ήταν 19 και μόνο τα έξι προέκυψαν με τη χρήση GLP-1 αγωνιστών σε συνολικά 4255 ασθενείς. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών GLP-1 αγωνιστών. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Mabileau et al. υποδηλώνουν ότι η χρήση των GLP-1 αγωνιστών δεν σχετίζεται με μειωμένη εμφάνιση καταγμάτων οστών σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης πρέπει να εξεταστούν με προσοχή αφενός λόγω του χαμηλού αριθμού μελετών που αναφέρουν στοιχεία καταγμάτων και αφετέρου διότι τα κατάγματα των οστών δεν ήταν τα κύρια τελικά σημεία των μελετών που ανακτήθηκαν κι έτσι, αποκαλύφθηκαν ως ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν. Ένας άλλος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι η έλλειψη δεδομένων για την κατάσταση των οστών όπως η οστική πυκνότητα, κατά την έναρξη των θεραπειών τα οποία θα μπορούσαν να έχουν επισημάνει τις διαφορές μεταξύ των ασθενών που περιλαμβάνονται και θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη για τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν (75).

Έναν χρόνο αργότερα μια νέα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις των διαφόρων GLP-1 αγωνιστών στον κίνδυνο καταγμάτων των οστών, σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα ή εικονικά φάρμακα. 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές συμπεριλήφθηκαν στην τρέχουσα μετα-ανάλυση. Έξι μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της λιραγλουτιδης όχι σε σχέση με άλλους GLP-1 αγωνιστές. Οκτώ μελέτες συνέκριναν τις επιδράσεις της εξενατίδης με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ενώ δύο μελέτες συνέκριναν άμεσα τις επιδράσεις της λιραγλουτιδης με την εξενατίδη. Ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών επέτρεψε να εξεταστούν οι ξεχωριστές επιδράσεις της λιραγλουτιδης και της εξενατίδης στον κίνδυνο καταγμάτων των οστών. Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με διαφορετικούς GLP-1 αγωνιστές μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικό κίνδυνο κατάγματος των οστών. Έτσι, η θεραπεία με λιραγλουτίδη συσχετίστηκε με σημαντικό μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων οστού, ενώ η θεραπεία με εξενατίδη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο. Αν και παρόμοια στη δράση, η θεραπεία με λιραγλουτίδη και εξενατίδη διαφέρει κυρίως λόγω στις μοριακές δομές. Έχει αναφερθεί ότι η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 97% στο ανθρώπινο GLP-1 ενώ η εξενατίδη παρουσιάζει ομολογία κατά το ήμισυ με το ενδογενές GLP-1. Έτσι, ο ευνοϊκός ρόλος της λιραγλουτιδης στα κατάγματα των οστών που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη θα μπορούσε να εξηγηθεί από το παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ της με το εγγενές GLP-1. Ωστόσο, το

συμπέρασμα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, επειδή σε αυτή τη μετα-ανάλυση εντοπίστηκε σχετικά χαμηλός αριθμός περιπτώσεων κατάγματος, μόνο πέντε περιστατικά κατάγματος στη θεραπεία με εξενατίδη και επειδή η διάρκεια των περισσότερων δοκιμών δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να μελετηθούν οι επιπτώσεις στα κατάγματα των οστών. Δεύτερον, η ηλικία των μελετώμενων πληθυσμών ήταν σχετικά νεότερη, μέση ηλικία 46 ετών, από τον τυπικό πληθυσμό οστεοπόρωσης, η οποία μπορεί να είναι ένα σημαντικό μειονέκτημα στην αξιολόγηση της επίδρασης του φαρμάκου στα κατάγματα των οστών. Τρίτον, δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί ο κίνδυνος των GLP-1 αγωνιστών σε συγκεκριμένες θέσεις κατάγματος, όπως κατάγματα ισχίου ή σπονδύλου λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών (76).

Τα αποτελέσματα της προηγούμενης μετα-ανάλυσης έρχονται σε αντίθεση με αυτά της μετα-ανάλυσης του δικτύου Bayesian, όπου αναλύθηκαν οι επιδράσεις των αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 στον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνδυάζοντας δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Επιλέχθηκαν 54 κλινικές δοκιμές με 49.602 συμμετέχοντες, συμπεριλαμβανομένων 28.353 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι GLP-1 αγωνιστές συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος των οστών σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα ή εικονικά φάρμακα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και σε σχέση με τα εικονικά φάρμακα η εξενατίδη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος μεταξύ άλλων GLP-1 αγωνιστών. Η εξενατίδη είχε την υψηλότερη πιθανότητα να είναι η ασφαλέστερη επιλογή σε σχέση με τον κίνδυνο κατάγματος, ακολουθούμενη από τη ντουλαγλουτίδη, τη λιραγλουτίδη και τη λιξιसेνατίδη. Δυστυχώς, δεν υπάρχει παθοφυσιολογική ερμηνεία σχετικά με τον μειωμένο κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔτ2 μετά από θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές (77).

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης, δεν μπόρεσε να υποστηριχθεί η υπόθεση ότι η χρήση GLP-1 αγωνιστών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος των οστών σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της χρήσης των GLP-1 αγωνιστών και του κινδύνου κατάγματος των οστών και συνολικά, 216.816 άτομα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, εκ των οποίων 8.354 ήταν χρήστες GLP-1 αγωνιστών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν μειωμένο ή αυξημένο κίνδυνο μετά τη χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, ωστόσο οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν GLP-1 αγωνιστές ήταν ελαφρώς νεότεροι στην έναρξη της θεραπείας, μέση ηλικία 53,5 έτη, σε σύγκριση με τους χρήστες που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 με μέση ηλικία 61 έτη. Έτσι, αυτό θα μπορούσε

να καλύψει την προστατευτική δράση αυτών των φαρμάκων στον κίνδυνο κατάγματος των οστών διότι ο κίνδυνος κατάγματος είναι γνωστό ότι αυξάνεται με την ηλικία. Επιπλέον, η μέση διάρκεια της χρήσης των GLP-1 αγωνιστών σε αυτή τη μελέτη ήταν 1,2 έτη και αυτό μπορεί να είναι σχετικά σύντομο καθώς δεν έχει ακόμη καθοριστεί το χρονικό διάστημα που το GLP-1 μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο κατάγματος των οστών. Ενδεχομένως, η προστατευτική επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στον κίνδυνο κατάγματος να μην μπόρεσε να αποδειχθεί διότι αυτά τα φάρμακα συνταγογραφούνταν επιλεκτικά σε ασθενείς με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), κάτι που μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα καθώς ο υψηλός ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Τέλος, μετά τη στρωματοποίηση των αναλύσεων σε συγκεκριμένους τύπους καταγμάτων, ο αριθμός των καταγμάτων της ομάδας με χρήση GLP-1 ήταν χαμηλός και ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή (78).

Μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας της Δανίας με στόχο να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της χρήσης του GLP-1 και του κινδύνου κατάγματος. Οι ασθενείς ήταν όλα τα άτομα και των δύο φύλων που είχαν υποστεί κάταγμα και οι μάρτυρες ήταν όλοι άτομα χωρίς κάταγμα κατά τη διάρκεια της μελέτης με μέση ηλικία 55 έτη και στις δυο ομάδες. Μεταξύ των ασθενών (n = 229.114), υπήρχαν 6993 χρήστες αντιδιαβητικών φαρμάκων (NIAD), όχι όμως ινσουλίνης και ινκρετινών και 255 χρήστες GLP-1 αγωνιστών. Ομοίως, μεταξύ των μαρτύρων (n = 229.114), 7209 ήταν χρήστες NIAD και 220 ήταν χρήστες GLP-1 αγωνιστών. Η μέση διάρκεια της χρήσης των GLP-1 ήταν 36 εβδομάδες. Αν και ο συνολικός αριθμός καταγμάτων ήταν υψηλός, ο αριθμός ορισμένων τύπων καταγμάτων όπως του ισχίου και του αντιβράχιου δεν ήταν αρκετά υψηλός για να στρωματοποιήσει την τρέχουσα χρήση GLP-1 αγωνιστών με αθροιστική και μέση ημερήσια δόση. Ο αριθμός των χρηστών GLP-1 με κάταγμα ισχίου και σπονδύλου ως έκβαση ήταν αρκετά μικρός. Στην παρούσα μελέτη η μέση διάρκεια της θεραπείας με GLP-1 (36 εβδομάδες) ήταν μάλλον μικρή, γεγονός που μπορεί να είναι ο λόγος που δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης GLP-1 αγωνιστών και του κινδύνου κατάγματος. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζονται από τα προηγούμενα αποτελέσματα της μελέτης κοόρτης των Driessen et al. που έδειξαν ότι η χρήση GLP-1 αγωνιστών δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο οποιουδήποτε κατάγματος, σε σύγκριση με τη χρήση άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων (79).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχουν δείξει ουδέτερη ή ασθενώς θετική επίδραση

των GLP-1 αγωνιστών στον ανθρώπινο σκελετό. Επομένως, απαιτείται περισσότερη έρευνα και χρειάζονται καλοσχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να μετρούν την οστική πυκνότητα σε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος με μεγαλύτερη διάρκεια ώστε να προσδιοριστεί εάν οι GLP-1 αγωνιστές επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό.

Μελέτες σε ζώα

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους, η έκθεση στους GLP-1 αγωνιστές στα τρωκτικά φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις στον κύκλο αναδιαμόρφωσης των οστών. Στη μελέτη των Ma et al. αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της εξενατίδης στην οστεοπόρωση που προκλήθηκε από ωθηκεκτομή (OVX) σε ηλικιωμένους αρουραίους. Παρόλο που μετά την ωθηκεκτομή μειώθηκε σημαντικά η οστική πυκνότητα του δεξιού μηριαίου και οσφυϊκού σπονδύλου, η θεραπεία 16 εβδομάδων με εξενατίδη (1, 3, ή 10 µg/kg/ημέρα) αύξησε την οστική πυκνότητα των σημείων. Επιπλέον, η θεραπεία με εξενατίδη για 16 εβδομάδες απέτρεψε την οστεοπενία και μείωσε τους αυξημένους ρυθμούς απέκκρισης του ασβεστίου (U-Ca) και του φωσφόρου (U-P) στα ούρα που προκλήθηκαν από την ωθηκεκτομή. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν έντονα ότι η εξενατίδη εμπόδισε την οστεοπενία ρυθμίζοντας την ισορροπία ασβεστίου και φωσφόρου. Τα επίπεδα της ALP, OC και PINP που είναι σημαντικοί δείκτες για την αξιολόγηση του ρυθμού σχηματισμού του οστού αυξήθηκαν, ενώ η αναλογία DPD / κρεατινίνης ούρων και CTX - I στον ορό, δείκτες για την εκτίμηση του ρυθμού αποδόμησης των οστών μειώθηκαν, αποδεικνύοντας την επίδραση στη ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής της εξενατίδης, πιθανώς μέσω της προώθησης του σχηματισμού οστών και καταστολής της αποδόμησης των οστών. Στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε περαιτέρω αυτή η ρυθμιστική επίδραση που σχετίζεται με τον σχηματισμό των οστών από τους οστεοβλάστες και την αποδόμηση από τους οστεοκλάστες μέσω της αύξησης του βασικού παράγοντα μεταγραφής στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στον σχηματισμό οστού, runt-related transcription factor 2 (Runx2), της αύξησης της ALP και του κολλαγόνου (Coll-1) που είναι πρώιμοι δείκτες σχηματισμού οστού και αύξηση της OC ενός όψιμου δείκτη στο σχηματισμό οστών. Επίσης, βρέθηκε ότι η εξενατίδη αύξησε την έκφραση OPG και μείωσε την έκφραση RANKL, υποδηλώνοντας ότι η εξενατίδη αναστέλλει τη διαφοροποίηση οστεοκλαστών αυξάνοντας την αναλογία OPG / RANKL, μειώνοντας έτσι την αποδόμηση των οστών. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτής της μελέτης έδειξαν για πρώτη φορά τις αντι-οστεοπορωτικές επιδράσεις της εξενατίδης σε ηλικιωμένους αρουραίους με ωθηκεκτομή (80).

Δεδομένου ότι το GLP-1 είναι μειωμένο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι Nuche-Berenguer et al. αξιολογήσανε ορισμένα χαρακτηριστικά των οστών σε αρουραίους με ΣΔτ2 που προκλήθηκε από τη χορήγηση στρεπτοζοκίνης και σε αρουραίους με ινσουλινοαντίσταση (IR) που προκλήθηκε από τη χορήγηση φρουκτόζης σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς (N) αρουραίους και την επίδραση της θεραπείας με GLP-1. Οι N, ΣΔτ2 και IR αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία 3 ημερών με GLP-1 με συνεχή έγχυση μέσω υποδόριας εμφυτευμένης οσμωτικής αντλίας. Όσον αφορά τη γονιδιακή έκφραση των οστικών δεικτών μετά από θεραπεία 3 ημερών με GLP-1, στην ομάδα των N αρουραίων παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα mRNA της OC και OPG, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές στα επίπεδα του RANKL mRNA. Σε ΣΔτ2 αρουραίους, η θεραπεία με GLP-1 προκάλεσε επίσης σημαντική αύξηση της έκφρασης OC mRNA καθώς και σε αυτή της OPG αλλά και του RANKL. Σε αυτούς τους αρουραίους που έλαβαν GLP-1, τα επίπεδα της OC mRNA ήταν παρόμοια με των N αρουραίων, ενώ εκείνα των RANKL και OPG ήταν ακόμη υψηλότερα από τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα N και η αναλογία OPG / RANKL αυξήθηκε σημαντικά στους ΣΔτ2 αρουραίους μετά την αγωγή με GLP-1. Αυτή η αύξηση του λόγου OPG / RANKL σε αρουραίους ΣΔτ2 οφειλόταν κυρίως σε υψηλότερη αύξηση της τιμής OPG mRNA σε σχέση με εκείνη του RANKL. Η θεραπεία των IR αρουραίων με GLP-1 προκάλεσε αύξηση της OC mRNA και της OPG σε ακόμη υψηλότερα επίπεδα από αυτά που εντοπίστηκαν στην ομάδα ελέγχου N. Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση γονιδίου RANKL σε αρουραίους IR μετά από GLP-1, όμως ο λόγος OPG / RANKL αυξήθηκε σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου N μετά τη θεραπεία με GLP-1 κυρίως λόγω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου της OPG. Καμία σημαντική μεταβολή στις μετρήσεις του Ca, P, Cr, OC και TRAP5b του πλάσματος δεν ανιχνεύτηκε στις ομάδες των ΣΔτ2 και N αρουραίων, ενώ στους IR αρουραίους οι δείκτες της OC και του TRAP5b ήταν χαμηλότεροι από τους φυσιολογικούς στο πλάσμα μετά από τη θεραπεία με το GLP-1, υποδηλώνοντας μειωμένη αναδιαμόρφωση οστού σε αυτό το μοντέλο. Επιπλέον, δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) στο πλάσμα μεταξύ των ομάδων ενώ η οστική πυκνότητα έδειξε μια τάση να είναι υψηλότερη στους ΣΔτ2 και IR αρουραίους από ότι στους φυσιολογικούς. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι το GLP-1 έχει ανεξάρτητη από την ινσουλίνη αναβολική επίδραση στα οστά των αρουραίων με ΣΔτ2 (81).

Σε μια ακόμα μελέτη των Nuche-Berenguer et al. διερευνήθηκε η επίδραση της συνεχούς χορήγησης για 3 ημέρες αυτή τη φορά με εξενατίδη σε ΣΔτ2 και IR αρουραίους σε σύγκριση με τους N αρουραίους. Μετά τη θεραπεία με εξενατίδη, δεν σημειώθηκαν

σημαντικές αλλαγές στις αντίστοιχες αρχικές τιμές πλάσματος σε καμία ομάδα, εκτός από μια ελαφριά αύξηση του TRAP5b σε φυσιολογικούς αρουραίους, μια μείωση της OC σε ΣΔτ2 αρουραίους και μια μείωση της OC και TRAP 5b στην ομάδα IR, υποδηλώνοντας τη μειωμένη αναδιαμόρφωση οστού σε αυτή την ομάδα και την αντι-απορροφητική δράση της εξενατίδης. Παρόμοια με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης, δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στα επίπεδα PTH στο πλάσμα μεταξύ οποιασδήποτε ομάδας ενώ η οστική πυκνότητα είχε μια τάση να είναι υψηλότερη στους ΣΔτ2 και IR από αυτή στους N. Από την άλλη πλευρά, μια προφανής διέγερση της αναδιαμόρφωσης των οστών που ευνοεί τον σχηματισμό οστού από την εξενατίδη σε αμφοτέρους τις ομάδες ΣΔτ2 και IR αποκαλύπτεται απευθείας με την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης παραγόντων όπως η OC και ο λόγος OPG / RANKL στις κνήμες των αρουραίων. Η τελευταία αναλογία, η οποία ήταν αρχικά χαμηλότερη από την κανονική σε ΣΔτ2 καθώς και σε αρουραίους IR, αυξήθηκε και στις δύο ομάδες μετά τη θεραπεία με εξενατίδη, σε επίπεδα ακόμη και πάνω από αυτά των αρουραίων N. Τα αποτελέσματά αυτά δείχνουν ότι η θεραπεία με εξενατίδη αυξάνει την OPG σε σχέση με την έκφραση RANKL σε αμφοτέρους τους αρουραίους ΣΔτ2 και IR, με υψηλότερη απόδοση από εκείνη του GLP-1. Επίσης, αξιολογήθηκε εάν η κανονική διαδρομή σηματοδότησης Wnt, η οποία φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της αναδιαμόρφωσης οστού, μπορεί να επηρεάζεται στις ομάδες ΣΔτ2 και IR, καθώς και στην πιθανή διαμόρφωσή της από την εξενατίδη. Αξιολογήθηκε η πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον υποδοχέα λιποπρωτεϊνών 5 (LRP5) που δρα ως συν-υποδοχέας για πρωτεΐνες Wnt, απαραίτητη για την ενεργοποίηση αυτής της οδού σε οστεοβλάστες που οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό οστού και τη γονιδιακή έκφραση δύο καλά χαρακτηρισμένων αναστολέων της οδού Wnt, της DKK1 και της σκληροστίνης (SOST), οι οποίοι δρουν αποκλείοντας το LRP5. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης Wnt έχει εξασθενήσει στη διαβητική κατάσταση και ότι η θεραπεία με εξενατίδη προκαλεί αλλαγές οι οποίες θα μπορούσαν να ευνοήσουν το οστό και στις δύο ομάδες ΣΔτ2 και IR (82).

Η αποτελεσματικότητα των GLP-1 και εξενατίδης στην οστική αναγέννηση όχι μόνο σε διαβητικές καταστάσεις αλλά και σε υπερλιπιδαιμικές αποδείχθηκε στην επόμενη μελέτη των Nuche-Berenguer et al.. Εξετάστηκαν οι δράσεις της τριήμερης χορήγησης GLP-1 και εξενατίδης σε δείκτες αναδιαμόρφωσης οστού και στην πυκνότητα των οστών σε υπερλιπιδαιμικούς (HL) και υπερθερμιδικούς αρουραίους που είχαν εμφανίσει οστεοπενία. Στους HL αρουραίους, τόσο τα επίπεδα της OC mRNA όσο και τα επίπεδα της OPG αυξήθηκαν μετά από τη θεραπεία με GLP-1 και εξενατίδης και όπως συνέβη στα

προαναφερθέντα μοντέλα ΣΔτ2 και IR, η εξενατίδη βρέθηκε να διεγείρει τον λόγο OPG / RANKL σε αρουραίους HL ακόμη και παραπάνω από αυτόν στην κανονική ομάδα, υποστηρίζοντας την υψηλότερη απόδοση της εξενατίδης σε σχέση με το GLP-1 σε αυτή την ομάδα. Αναφορικά με τις τιμές της οστικής πυκνότητας στο μηριαίο οστό και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης των HL αρουραίων ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές των N αρουραίων, ωστόσο μετά τη χορήγηση του GLP-1 και της εξενατίδης οι τιμές της οστικής πυκνότητας στα σημεία αυτά αυξήθηκε σημαντικά, αποδεικνύοντας για ακόμη μια φορά τα οστεογενετικά αποτελέσματα (83).

Επειδή ο υποδοχέας GLP-1 εκφράζεται στα κύτταρα C του θυρεοειδούς και το GLP-1 διεγείρει άμεσα την έκκριση καλσιτονίνης, έναν ισχυρό αναστολέα της οστικής αποδόμησης, θεωρείται ότι το GLP-1 μπορεί να συμβάλει στη μείωση της αποδόμησης των οστών. Οι Yamada et al. στη μελέτη τους, διερεύνησαν το ρόλο του ενδογενούς GLP-1 στη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών χρησιμοποιώντας ποντικούς με γενετική απώλεια της σηματοδότησης του υποδοχέα GLP-1 ($Glp-1r^{-/-}$) σε σύγκριση με τους ποντικούς άγριου τύπου $Glp-1r^{+/+}$ που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Τα ποντίκια $Glp-1r^{-/-}$ είχαν οστεοπενία και ευαισθησία στα οστά, καθώς και αυξημένους αριθμούς οστεοκλαστών οπότε μεγάλη οστική αποδόμηση. Αν και το GLP-1 δεν είχε άμεση επίδραση στους οστεοκλάστες και τους οστεοβλάστες, οι ποντικοί $Glp-1r^{-/-}$ εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα δεοξυπυριδινολίνης ούρων (DPD), που είναι δείκτης αποδόμησης των οστών και μειωμένα επίπεδα μεταγραφών καλσιτονίνης mRNA στον θυρεοειδή. Επιπλέον, η θεραπεία με καλσιτονίνη κατέστειλε αποτελεσματικά τα επίπεδα της DPD στα ούρα στους $Glp-1r^{-/-}$ ποντικούς και ο αγωνιστής υποδοχέα του GLP-1 η εξενατίδη αύξησε την έκφραση του γονιδίου της καλσιτονίνης στον θυρεοειδή ποντικών άγριου τύπου. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με τον ουσιαστικό ρόλο της καλσιτονίνης στη ρύθμιση της οστικής αναδιαμόρφωσης και αυξάνουν την πιθανότητα ότι η διαμόρφωση της σηματοδότησης του υποδοχέα GLP-1 μπορεί να ρυθμίζει την αποδόμηση των οστών έμμεσα μέσω του κυττάρου C του θυρεοειδούς (84).

Προκειμένου να διερευνηθούν οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αύξηση της οστικής πυκνότητας στη θεραπεία με εξενατίδη, οι Kim et al. αρχικά επεδίωξαν να προσδιορίσουν εάν οι παγκρεατικοί υποδοχείς GLP-1 ήταν παρόντες σε κύτταρα MLO-Y4 που μοιάζουν με οστεοκύτταρα και στα οστεοκύτταρα των μηριαίων οστών αρουραίων και ακολούθησε η διερεύνηση της επίδρασης της εξενατίδης, στην έκφραση SOST / σκληροστίνης στα κύτταρα MLO-Y4 και στην οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού αρουραίων με ΣΔτ2, Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF).

Οι αρουραίοι OLETF σε ηλικία 30 εβδομάδων τοποθετήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, η καθεμία αποτελούμενη από έξι αρουραίους. Στη μία ομάδα OLETF εγχύθηκε υποδορίως εξενατίδη δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ενώ στην άλλη ομάδα OLETF χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός και την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν οι αρουραίοι LETO. Στην παρούσα μελέτη, αποδείχθηκε η παρουσία του GLP-1 υποδοχέα σε κυτταρικές σειρές MLO-Y4 που μοιάζουν με οστεοκύτταρα, και επίσης στα οστεοκύτταρα των μηριαίων οστών των αρουραίων. Η εξενατίδη μείωσε την έκφραση SOST / σκληροστίνης στα κύτταρα MLO-Y4 και αύξησε τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στον ορό, μείωσε τα επίπεδα της σκληροστίνης στον ορό χωρίς αλλαγή των επιπέδων του ορού του TRAP 5b και αύξησε τη μηριαία οστική πυκνότητα σε διαβητικούς αρουραίους τύπου 2. Με αυτά τα δεδομένα, προτείνεται ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η εξενατίδη δρα στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, υποδηλώνοντας την πιθανότητα η εξενατίδη να δρα άμεσα στα οστεοκύτταρα για να μειώσει την έκφραση της SOST / σκληροστίνης, αυξάνοντας έτσι την οστική πυκνότητα στους διαβητικούς αρουραίους τύπου 2 (85).

Έναν πιθανό μηχανισμό υπεύθυνο για τις ευεργετικές οστικές επιδράσεις της εξενατίδης στα οστεοπορωτικά τρωκτικά παρουσίασαν οι Sun et al. στη μελέτη τους. Αξιολογήσανε τις μεταβολές της οστικής πυκνότητας σε μη διαβητικούς αρουραίους αλλά με ωοθηκεκτομή (OVX) μετά από θεραπεία με εξενατίδη και διερευνήθηκε επίσης ο ρυθμιστικός ρόλος της εξενατίδης στην οστεοβλαστογένεση και την αδιπογένεση σε στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών των αρουραίων (BMSCs). Δεκαοχτώ θηλυκοί αρουραίοι Wistar, υποβλήθηκαν σε εικονική χειρουργική επέμβαση ή αμφίπλευρη ωοθηκεκτομή και χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες των 6 αρουραίων ανά ομάδα και έλαβαν υποδόρια ένεση με φυσιολογικό ορό ή θεραπεία με εξενατίδη για 8 εβδομάδες. Η πρώτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου (SHAM), τη δεύτερη αποτελούσαν OVX αρουραίοι με χορήγηση φυσιολογικού ορού και η τρίτη ομάδα περιελάβανε τους OVX αρουραίους σε θεραπεία με εξενατίδη 20 μg/kg/ημέρα. Για την ανάλυση της οστικής πυκνότητας συλλέχθηκαν τα μηριαία οστά και οι πέμπτοι οσφυϊκοί σπόνδυλοι και η ανάλυση των οστών πραγματοποιήθηκε με μικρο-τομογραφία. Παρόλο που οι αρουραίοι OVX παρουσίασαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα στο φλοιώδες και το δοκιδωτό οστό των οσφυϊκών σπονδύλων και του δεξιού μηρού σε σύγκριση με αρουραίους SHAM, η θεραπεία με εξενατίδη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας των σημείων αυτών. Θεωρήθηκε, ότι οι ευεργετικές οστικές επιδράσεις της εξενατίδης αποδόθηκαν στις επιπτώσεις της στην αδιπογένεση και την οστεοβλαστογένεση σε στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών (BMSCs) των αρουραίων. Έτσι, μετά την έκθεση

των BMSCs στην εξενατίδη, τα αποτελέσματα αποκάλυψαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης των ρυθμιστών της διαφοροποίησης των BMSCs υπέρ της αδιπογένεσης peroxisome proliferator – activated receptor γ (PPAR γ) και CCAAT / Enhancer – binding protein alpha (C / EBP α) και από την άλλη πλευρά, μια σημαντική αύξηση της δραστηριότητας της ALP. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές εξαφανίστηκαν στο μεταγενέστερο στάδιο της οστεοβλαστογενούς διαφοροποίησης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η απόκριση των οστεοβλαστών στο GLP-1 και σε άλλα πεπτίδια του εντέρου εξαρτάται από το στάδιο της διαφοροποίησής τους και ότι οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται ευρύτερα στα λιγότερο ώριμα οστεοβλαστικά κύτταρα αλλά όχι στους περισσότερους ώριμους οστεοβλάστες, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η επίδραση της εξενατίδης στην οστεοβλαστογόνο διαφοροποίηση των BMSCs παρατηρήθηκε μόνο στο αρχικό στάδιο της επαγωγής οστεοβλαστών. Για περαιτέρω διερεύνηση της οστεοβλαστογόνου δράσης της εξενατίδης, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα έκφρασης mRNA των Runx2, ALP και κολλαγόνου 1 (Coll-1). Η θεραπεία με εξενατίδη αύξησε σημαντικά την έκφραση του βασικού παράγοντα μεταγραφής που ρυθμίζει το σχηματισμό οστού Runx2, τον δείκτη σχηματισμού οστού ALP καθώς τη γονιδιακή έκφραση του Coll-1 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όλα αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η εξενατίδη θα μπορούσε να προωθήσει την οστεοβλαστογένεση ενώ καταστέλλει την αδιπογένεση στα BMSCs μέσω της διαμόρφωσης της έκφρασης των βασικών μοριακών διακοπών Runx2 και PPAR γ κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των BMSCs. Για να διερευνηθεί ο πιθανός μηχανισμός που διέπει τη διεγερτική επίδραση της εξενατίδης στην οστεοβλαστογόνο διαφοροποίηση, εξετάστηκαν περαιτέρω τα επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνών p38, p42 / 44 και β -κατενίνης. Τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία με εξενατίδη αντίθετα όμως, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην έκφραση της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης AKT, η οποία είναι επίσης σημαντική πρωτεΐνη στην οδό MAPK. Δεδομένου ότι η β -κατενίνη, η οποία παίζει βασικό ρόλο στην οδό σηματοδότησης Wnt, εκφράστηκε έντονα κατά τη διάρκεια της οστεοβλαστογενούς διαφοροποίησης των BMSCs παρουσία εξενατίδης δείχνει ότι η εξενατίδη θα μπορούσε να διευκολύνει την οστεογένεση ενώ καταστέλλει την λιπογένεση κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των BMSCs μέσω των οδών σηματοδότησης MAPK και Wnt (86).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα των ανθρώπων					
Συγγραφέας	Χρονολογία	Χώρα Διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Αριθμός ερευνών ή αριθμός συμμετεχόντων	Σκοπός
Bunck et al.	2011	Φινλανδία	RCT	69 ΣΔτ2 ασθενείς σε θεραπεία με μετφορμίνη, Εξενατίδη (n=36) vs. γλαργινική ινσουλίνη (n=33)	Εάν οι επιδράσεις της εξενατίδης στο σωματικό βάρος, επηρέασαν την οστική πυκνότητα και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ΣΔτ2 ασθενείς.
Li et al.	2015	Κίνα	RCT	62 νέο-διαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΔτ2, Εξενατίδη (n=20) vs. ινσουλίνη lispro (n=21) vs. Πιογλιταζόνη (n=21)	Αξιολόγηση των επιδράσεων της εξενατίδης, ινσουλίνης lispro και πιογλιταζόνης στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔτ2.
Gilbert et al.	2015	ΗΠΑ, Μεξικό	RCT	61 ασθενείς με ΣΔτ2 Λιραγλουτίδη (n=43) vs. γλιμεπιρίδη (n=18)	Σύγκριση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της λιραγλουτίδης και της γλιμεπιρίδης στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Πίνακας 1
Συνέχεια

Συγγραφέας	Χρονολογία	Χώρα Διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Αριθμός ερευνών ή αριθμός συμμετεχόντων	Σκοπός
Iepsen et al.	2015	Δανία	RCT	37 παχύσαρκες γυναίκες	Διερεύνηση του ρόλου της λιραγλουτίδης στον οστικό σχηματισμό και στην απώλεια οστικής μάζας που προέρχεται από την απώλεια βάρους
Mabilleau et al.	2013	Πολυκεντρική	Μετα- ανάλυση	7 RCTs – 1337 ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα	Να εκτιμηθεί εάν ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές παρουσιάζουν χαμηλότερη συχνότητα κατάγματος οστού σε σύγκριση με ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.
Su et al.	2014	Πολυκεντρική	Μετα- ανάλυση	16 RCTs – 11206 ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη	Να μελετηθεί ο κίνδυνος καταγμάτων των οστών που σχετίζονται με τη λιραγλουτίδη ή την εξενατίδη, σε σύγκριση με το εικονικό ή άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Πίνακας 1
Συνέχεια

Συγγραφέας	Χρονολογία	Χώρα Διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Αριθμός ερευνών ή αριθμός συμμετεχόντων	Σκοπός
Zhang et al.	2018	Πολυκεντρική	Δικτυακή Μετα- ανάλυση	54 RCTs- 28353 ασθενείς με ΣΔτ2 έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές	Να αναλυθούν τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών στον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔτ2.
Driessen et al.	2015	Ηνωμένο Βασίλειο	Μελέτη κοόρτης	216,816 ασθενείς με ΣΔτ2	Να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χρήσης των GLP-1 αγωνιστών και του κινδύνου κατάγματος των οστών.
Driessen et al.	2015	Δανία	Μελέτη ασθενών - μαρτύρων	NIAD χρήστες (n=6993) vs. GLP-1 χρήστες (n=255)	Να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χρήσης του GLP-1 και του κινδύνου κατάγματος

Πίνακας 2: Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα των τρωκτικών				
Συγγραφέας	Χρονολογία	Υποκείμενα Μελέτης	Μέθοδος Μελέτης	Σκοπός
Ma et al.	2013	12 μηνών θηλυκοί αρουραίοι με οστεοπόρωση που προκλήθηκε μετά από ωοθηκεκτομή	Θεραπεία με εξενατίδη για 16 εβδομάδες	Η διερεύνηση των αντιστεοπορωτικών επιδράσεων των GLP-1 αναλόγων, κυρίως στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
Nuche-Berenguer et al.	2009	ΣΔτ2 και IR αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	Συνεχόμενη έγχυση GLP-1 για 3 ημέρες	Η εκτίμηση της αναβολικής επίδρασης του GLP-1 στους δείκτες οστικού ανασχηματισμού και στην οστική πυκνότητα
Nuche-Berenguer et al.	2009	ΣΔτ2 και IR αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	Συνεχόμενη έγχυση εξενατίδης για 3 ημέρες	Η διερεύνηση της επίδρασης της εξενατίδης στους δείκτες οστικού ανασχηματισμού και την πιθανή αλληλεπίδραση της με την οδό σηματοδότησης Wnt
Nuche-Berenguer et al.	2011	Υπερλιπιδαιμικοί και υπερθερμιδικοί αρουραίοι	Συνεχόμενη έγχυση GLP-1 και εξενατίδης για 3 ημέρες	Η εκτίμηση της δράσης του GLP-1 και της εξενατίδης στους δείκτες οστικού ανασχηματισμού
Yamada et al.	2009	Ποντίκια με έλλειψη υποδοχέα GLP-1	Θεραπεία με εξενατίδη και καλσιτονίνη	Η διερεύνηση του ρόλου του ενδογενούς GLP-1 στον έλεγχο της οστικής αποδόμησης, πιθανώς μέσω μιας οδού εξαρτώμενης από την καλσιτονίνη

Πίνακας 2

Συνέχεια

Συγγραφέας	Χρονολογία	Υποκείμενα Μελέτης	Μέθοδος Μελέτης	Σκοπός
Kim et al.	2013	ΣΔτ2 αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	Θεραπεία με εξενατίδη για 3 εβδομάδες	Η διερεύνηση της επίδρασης του GLP- 1 στην οστική πυκνότητα και τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τα οστεοκύτταρα
Sun et al.	2015	5 μηνών θηλυκοί αρουραίοι με ωοθηκεκτομή	Χορήγηση εξενατίδης 20μg/kg/ημέρα για 8 εβδομάδες	Η αξιολόγηση των αλλαγών στην οστική πυκνότητα μετά από τη θεραπεία με εξενατίδη και η διερεύνηση του ρυθμιστικού της ρόλου στην οστεοβλαστογέννεση και αδιπογένεση στα BMSCs των αρουραίων.

Πίνακας 3: Κύρια ευρήματα συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα των ανθρώπων					
Συγγραφέας	Υποκείμενα μελέτης	Οστική πυκνότητα	Κίνδυνος κατάγματος	Δείκτες οστικής ανακατασκευής	Αποτελέσματα
Bunck et al. (2011)	69 ΣΔτ2 ασθενείς σε θεραπεία με μετφορμίνη, Εξενατίδη (n=36) vs. γλαργινική ινσουλίνη (n=33)	↔		ALP: ↔ Ca: ↔ P: ↔	Η οστική πυκνότητα και οι δείκτες οστικής αναδιαμόρφωσης και ομοιόστασης του ασβεστίου παρέμειναν ανεπηρέαστοι μετά από τη θεραπεία με εξενατίδη.
Li et al. (2015)	62 νέο-διαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΔτ2, Εξενατίδη (n=20) vs. ινσουλίνη lispro (n=21) vs. Πιογλιταζόνη (n=21)	↔		HbA1C: ↑ CTX: ↔ OC: ↔ TRAcP5b: ↔	Η θεραπεία με εξενατίδη δεν είχε επίδραση στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικής αναδιαμόρφωσης.
Gilbert et al. (2015)	61 ασθενείς με ΣΔτ2 Λιραγλουτίδη (n=43) vs. γλιμεπιρίδη (n=18)	↔			Η θεραπεία με λιραγλουτίδη δεν επηρέασε τη συνολική οστική πυκνότητα.
Iepsen et al. (2015)	37 παχύσαρκες γυναίκες, σε θεραπεία με λιραγλουτίδη για 52 εβδομάδες	↔		CTX-1: ↔ P1NP: ↑ OC: ↑ ALP: ↔	Η θεραπεία με λιραγλουτίδη αύξησε τον δείκτη P1NP κατά 16% ενώ ο δείκτης CTX-1 παρέμεινε ανεπηρέαστος.
Mabilleau et al. (2013)	7 RCTs – 1337 ΣΔτ2 ασθενείς σε θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα		↔		Οι GLP-1 αγωνιστές δεν σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος.

Πίνακας 3

Συνέχεια

Συγγραφέας	Υποκείμενα μελέτης	Οστική πυκνότητα	Κίνδυνος κατάγματος	Δείκτες οστικής ανακατασκευής	Αποτελέσματα
Su et al. (2014)	16 RCTs – 11206 ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη		Λιραγλουτίδη:↓ Εξενατίδη:↑		Η λιραγλουτίδη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος ενώ η εξενατίδη μπορεί να τον αυξήσει.
Zhang et al. (2018)	54 RCTs- 28353 ασθενείς με ΣΔτ2 έλαβαν θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές		Εξενατίδη:↓		Η θεραπεία με εξενατίδη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος.
Driessen et al. (2015)	216,816 ασθενείς με ΣΔτ2		↔		Η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστή δεν σχετίζεται με κίνδυνο κατάγματος.
Driessen et al. (2015)	NIAD χρήστες (n=6993) vs. GLP-1 χρήστες (n=255)		↔		Η χρήση GLP-1 αγωνιστών δεν σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος.

Πίνακας 4: Κύρια ευρήματα συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με την επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην οστική πυκνότητα των τρωκτικών				
Συγγραφέας	Υποκείμενα μελέτης	Οστική πυκνότητα	Δείκτες οστικής ανακατασκευής	Αποτελέσματα
Ma et al. (2013)	12 μηνών θηλυκοί αρουραίοι με οστεοπόρωση που προκλήθηκε μετά από ωοθηκεκτομή	↑	DPD/creatinine: ↓ CTX-1: ↓ ALP: ↑ OC: ↑, PINP: ↑ Coll-1: ↑ Runx2: ↑ OPG/RANKL: ↑	Η θεραπεία με εξενατίδη προλαμβάνει την οστεοπενία αυξάνοντας τους δείκτες οστικού σχηματισμού και μειώνοντας τους δείκτες οστικής αποδόμησης.
Nuche-Berenguer et al. (2009)	ΣΔτ2 και IR αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	↑	OC: ↑ OPG: ↑ OPG/RANKL: ↑ (ΣΔτ2+IR)	Το GLP-1 αυξάνει τον οστικό σχηματισμό
Nuche-Berenguer et al. (2009)	ΣΔτ2 και IR αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	↑	OPG/RANKL: ↑ (ΣΔτ2+IR) TRAP5b: ↓ OC: ↑	Η εξενατίδη προκαλεί οστεογεννητικές επιδράσεις
Nuche-Berenguer et al. (2011)	Υπερλιπιδαιμικοί και υπερθερμιδικοί αρουραίοι	↑	RANKL/OPG: ↑ OC: ↑	Το GLP-1 και η εξενατίδη ανέστρεψαν τις οστικές μεταβολές σε υπερλιπιδαιμικούς αρουραίους
Yamada et al.	Ποντίκια με έλλειψη υποδοχέα GLP-1		DPD: ↓	Το GLP-1 αναστέλλει την οστική αποδόμηση μέσω μιας οδού που εξαρτάται από την καλσιτονίνη.
Kim et al. (2013)	ΣΔτ2 αρουραίοι σε σύγκριση με φυσιολογικούς	↑	SOST/σκληροστίνη: ↓ Σκληροστίνη: ↓ OC: ↑ TRAP5D: ↔	Η εξενατίδη μπορεί να αυξήσει την οστική πυκνότητα μειώνοντας την έκφραση SOST/σκληροστίνη στα οστεοκύτταρα.

Πίνακας 4

Συνέχεια

Συγγραφέας	Υποκείμενα μελέτης	Οστική πυκνότητα	Δείκτες οστικής ανακατασκευής	Αποτελέσματα
Sun et al. (2015)	5 μηνών θηλυκοί αρουραίοι με ωοθηκεκτομή	↑	Runx2: ↑ ALP: ↑ Coll-1: ↑ PPARγ: ↓ C/EBPα: ↓ P38: ↑ P42/44: ↑ β-κατενίνη: ↑	Η θεραπεία με εξενατίδη είχε ευεργετικές οστικές επιδράσεις σε αρουραίους με ωοθηκεκτομή.

Συζήτηση

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων οστών (67). Είναι γνωστό ότι ο διαβήτης προκαλεί χρόνιες επιπλοκές όπως νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά πρόσφατα τα κατάγματα των οστών έχουν αναγνωριστεί ως σημαντική επιπλοκή του διαβήτη με υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα (87). Η σχέση μεταξύ του διαβήτη και των καταγμάτων των οστών καθώς και των υποκείμενων μηχανισμών δεν έχει αποσαφηνιστεί. Έχει επιβεβαιωθεί ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα, ειδικά οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) και η ινσουλίνη που είναι γνωστά για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των οστών μειώνοντας την οστική πυκνότητα και αυξάνοντας τον κίνδυνο κατάγματος (67). Οι GLP-1 αγωνιστές χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και φαίνεται να αποτελούν μια ιδανική θεραπευτική επιλογή σε διαβητικούς με κίνδυνο καταγμάτων, λόγω του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας και ως εκ τούτου η πιθανότητα πτώσης είναι μειωμένη (88). Η πλειοτροπική επίδραση των αγωνιστών GLP-1 οδήγησε τους κλινικούς ιατρούς να διερευνήσουν τη σχέση τους με τον μεταβολισμό των οστών.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση διερεύνησε την επίδραση των αγωνιστών GLP-1 στην οστική πυκνότητα. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές δεν έχουν καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα και τους δείκτες οστικής ανακατασκευής, ενώ πειραματικές μελέτες ανέφεραν σημαντική αύξηση στις παραμέτρους σχηματισμού οστού και μείωση των παραμέτρων αποδόμησης των οστών. Ωστόσο, οι μελέτες σχετικά με την επίδραση του GLP-1 στον μεταβολισμό των οστών στους ανθρώπους ποικίλλουν. Ενώ σε κλινικές δοκιμές η χρήση των GLP-1 αγωνιστών δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων, από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες μετα-αναλύσεις ορισμένοι αγωνιστές συσχετίστηκαν με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο κατάγματος.

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών στην οστική πυκνότητα είναι λιγοστά. Οι δείκτες οστικής ανακατασκευής και η οστική πυκνότητα έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη και λιραγλουτίδη. Σε μια κλινική δοκιμή, 61 ασθενείς με ΣΔτ2 χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: λιραγλουτίδη 1,8 mg / ημέρα ή λιραγλουτίδη 1,2 mg / ημέρα ή γλιμεπιρίδη 8 mg / ημέρα. Αυτή η έρευνα δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην οστική πυκνότητα μεταξύ των ομάδων στη χρήση αυτών των φαρμάκων στις 52 ή 104 εβδομάδες (73). Ομοίως, η χρήση της εξενατίδης για 24 εβδομάδες σε νέο-διαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔτ2 δεν παρουσίασε

καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα (72). Ωστόσο, σε 69 ασθενείς με ΣΔτ2 που λάμβαναν μετφορμίνη, χορηγήθηκε επίσης είτε εξενατίδη ($n = 36$) είτε γλαργινική ινσουλίνη ($n = 33$), δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της οστικής πυκνότητας μετά από 44 εβδομάδες θεραπείας, παρόλο που οι ασθενείς στην ομάδα της εξενατίδης εμφάνισαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους (71). Όλες αυτές οι μελέτες δεν ανέφεραν καμία επίδραση της θεραπείας με GLP-1 αγωνιστές στους οστικούς δείκτες ή στην οστική πυκνότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι επιδράσεις της λιραγλουτίδης στους δείκτες οστικής ανακατασκευής έχουν αναφερθεί όχι σε γυναίκες με ΣΔ αλλά σε παχύσαρκες γυναίκες στις οποίες τους χορηγήθηκε για την απώλεια βάρους. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο οστικός σχηματισμός βελτιώθηκε όπως αποδεικνύεται από τις υψηλότερες τιμές του δείκτη P1NP, υποδεικνύοντας τη θετική επίδραση της θεραπείας με λιραγλουτίδη ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην αποδόμηση των οστών καθώς ο δείκτης CTX-1 παρέμεινε ανεπηρέαστος (74).

Η σχέση μεταξύ του GLP-1 και του κινδύνου κατάγματος των οστών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μια μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό της Βρετανίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι GLP-1 αγωνιστές δεν σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών, ανεξάρτητα από τη συσσώρευση δόσης και τον τύπο του GLP-1 που χρησιμοποιείται, αν πρόκειται δηλαδή για την εξενατίδη ή λιραγλουτίδη (78). Και μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων παρουσίασε επίσης το ίδιο συμπέρασμα (79). Έχουν επίσης πραγματοποιηθεί τρεις μετα-αναλύσεις σχετικά με τη χρήση των GLP-1 αγωνιστών και τις πιθανές επιπτώσεις αυτών των φαρμάκων στον κίνδυνο κατάγματος, όπου έδειξαν αποκλίνουσες επιδράσεις στα κατάγματα των οστών και τις διαφορές μεταξύ αυτών των παραγόντων. Ομοίως με τις προηγούμενες δύο μελέτες των Driessen et al., μια μετα-ανάλυση έχει συμπεριλάβει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) που συγκρίνουν τους GLP-1 αγωνιστές και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΣΔτ2, αποκαλύπτοντας την ουδέτερη επίδραση τόσο της λιραγλουτίδης όσο και της εξενατίδης στον κίνδυνο κατάγματος των οστών σε σύγκριση με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (76). Ωστόσο, με την έλλειψη δεδομένων σχετικά με την κατάσταση των οστών, συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας, του ασβεστίου και του φωσφόρου κατά την έναρξη αυτής της μελέτης, τα αποτελέσματα δεν θα πρέπει να ληφθούν ως οριστικά. Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές σχετίζονται με μειωμένο σωματικό βάρος, το οποίο είναι δυσμενές για κατάγματα οστού καθώς η απώλεια βάρους προκαλεί μείωση της μάζας των οστών. Επομένως, αυτά τα μειονεκτήματα μπορούν να αποκρύψουν τις πιθανές προστατευτικές επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών. Επιπλέον, τα ανάλογα

GLP-1 σχετίζονται με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν δυσαπορρόφηση ορυκτών και θρεπτικών ουσιών και έτσι να επηρεάσουν την ευεργετική λειτουργία των GLP-1 αγωνιστών στη φυσιολογία των οστών (75). Είναι πιθανό, οι διαφορετικοί παράγοντες GLP-1 να έχουν αποκλίνουσες επιδράσεις στα κατάγματα των οστών, όπως φαίνεται σε μια άλλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 16 RCTs και έδειξε ότι η λιραγλουτίδη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο κατάγματος των οστών, ενώ η εξενατίδη αύξησε τον κίνδυνο καταγμάτων των οστών, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Υπάρχουν ενδείξεις που μπορεί να βοηθήσουν στην εξήγηση των ξεχωριστών αποτελεσμάτων της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης. Πρώτον, οι διαφορές στη μοριακή δομή οδηγούν σε ανόμοια φαρμακοκινητικά προφίλ. Επειδή η λιραγλουτίδη μοιράζεται 97% ομολογία με το ενδογενές GLP-1 ενώ η εξενατίδη μοιράζεται μόνο το 50% του εγγενούς GLP-1, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η λιραγλουτίδη είναι πιο πιθανό να μιμείται τη λειτουργία του ενδογενούς GLP-1. Δεύτερον, η εξενατίδη τείνει να προκαλεί μεγαλύτερη απώλεια βάρους και χαμηλότερο έλεγχο γλυκόζης από τη λιραγλουτίδη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων των οστών (76). Συνοπτικά, η τρέχουσα έρευνα είναι ανεπαρκής για να εξηγήσει τις επιπτώσεις του GLP-1 αγωνιστών στον κίνδυνο κατάγματος των οστών και τα αποτελέσματα της δεν έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης δικτυακής μετα – ανάλυσης όπου αποδείχθηκε ότι η εξενατίδη είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή όσον αφορά τον κίνδυνο κατάγματος (77). Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα θα μπορούσαν να σχετίζονται με τη διαφορά στον αριθμό των δοκιμών που περιλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις, τις διαφορετικές δόσεις και τη διάρκεια της θεραπείας με αγωνιστές GLP-1. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορές στις επιδράσεις στο γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα με χρήση αγωνιστών βραχείας δράσης και μακράς δράσης GLP-1 (14). Επομένως, διαφορετικές επιδράσεις με τη χρήση αγωνιστών GLP-1 βραχείας δράσης έναντι μακράς δράσης στο μυοσκελετικό σύστημα θα μπορούσαν επίσης να ευθύνονται για την έλλειψη ομοφωνίας μεταξύ των μελετών.

Ωστόσο, η ερμηνεία των ανωτέρω κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων, πρέπει να γίνει προσεκτικά καθώς παρουσίασαν ορισμένους περιορισμούς. Πρώτα απ' όλα ο αριθμός των ατόμων που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες ήταν μάλλον μικρός προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Επομένως, οι επιδράσεις των αγωνιστών GLP-1 στην οστική πυκνότητα και στον κίνδυνο κατάγματος θα είχαν αποδειχθεί επαρκώς, εάν ο πληθυσμός του δείγματος των μελετών ήταν μεγαλύτερος. Δεύτερον, η μικρή διάρκεια του

σακχαρώδη διαβήτη σε πολλές μελέτες σε συνδυασμό με τη μικρή διάρκεια της θεραπείας σε πολλές δοκιμές να μην κατάφεραν να αποδείξουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των GLP-1 αγωνιστών στην υγεία των οστών. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η ηλικία των μελετημένων ατόμων ήταν νεότερη από την τυπική ηλικία του πληθυσμού της οστεοπόρωσης, καθώς και ότι δεν υπήρχε διάκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών στα δείγματα των μελετών. Έτσι, αυτοί οι περιορισμοί ενδεχομένως να έχουν καλύψει την προστατευτική δράση των GLP-1 αγωνιστών για τον κίνδυνο κατάγματος των οστών. Επιπλέον, ένας άλλος λόγος που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι ότι τα κατάγματα των οστών δεν ήταν πρωταρχικά τελικά σημεία στις περιλαμβανόμενες μελέτες των μετα-αναλύσεων και ως κατάγματα θεωρήθηκαν μόνο εκείνα που αναφέρθηκαν ως σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, επομένως δεν υπήρχε επαρκής καταχώριση. Τέλος, στις περισσότερες μελέτες υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση των οστών που αφορούν την οστική πυκνότητα και τον μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου κατά την αρχική τιμή και στο τέλος των μελετών, που θα μπορούσαν να αναδείξουν την πιθανή δράση των GLP-1 αγωνιστών.

Σε πειραματικές μελέτες, η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας έδειξε αύξηση της οστικής πυκνότητας και των δεικτών οστικού ανασχηματισμού, σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται συνήθως στους ανθρώπους. Οι αγωνιστές GLP-1 έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αναβολικές επιδράσεις στα οστά αρουραίων με ΣΔτ2 (81) και σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε ωοθηκεκτομή (OVX) χωρίς διαβήτη (80, 86). Σε αρουραίους με οστεοπόρωση που προκλήθηκε μετά από OVX, η εξενατίδη ανέστειλε την αποδόμηση των οστών αυξάνοντας την αναλογία OPG / RANKL, αύξησε το επίπεδο των δεικτών σχηματισμού των οστών συμπεριλαμβανομένων της ALP, OC, P1NP, προήγαγε την έκφραση των Col1, Runx2 και μείωσε τα επίπεδα του δείκτη οστικής αποδόμησης CTX-1 (80). Παρόλο που η εξενατίδη θα μπορούσε να παρέχει προστασία κατά της οστεοπόρωσης, έχει αναφερθεί ότι οι GLP-1 υποδοχείς δεν υπάρχουν ούτε σε οστεοβλάστες ούτε σε οστεοκλάστες. Είναι γνωστό ότι τόσο οι οστεοβλάστες όσο και τα λιποκύτταρα προέρχονται από τα BMSCs και η διαφοροποίηση τους σε οστεοβλάστες ή λιποκύτταρα μπορεί να είναι μια κρίσιμη διαδικασία στην αναδιαμόρφωση των οστών. Οι GLP-1 υποδοχείς βρέθηκαν να εκφράζονται στα BMSCs αλλά εκφράζονται διαφορετικά στα λιποκύτταρα και στους οστεοβλάστες και σύμφωνα με αυτό οι Ma et al. διαπίστωσαν επίσης ότι η οστεογονική δράση της εξενατίδης στους αρουραίους OVX ήταν επίσης συνέπεια της διαφοροποίησης των BMSCs μέσω της προώθησης της οστεογένεσης ενώ κατέστειλε την αδιπογένεση, υποδεικνύοντας έντονα ότι τα BMSCs μπορεί να είναι

βασικοί στόχοι του GLP-1 και των αναλόγων του. Όταν τα BMSCs αρουραίων εκτέθηκαν στην εξενατίδη, τα επίπεδα έκφρασης mRNA των δεικτών Runx2, Col1 και ALP αυξήθηκαν, ενώ ο υποδοχέας PPAR γ και η πρωτεΐνη C / EBP α μειώθηκαν (86). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια αναβολική επίδραση της εξενατίδης στα οστά σε αρουραίους OVX, πιθανώς προάγοντας την οστεοβλαστογένεση και καταστέλλοντας την αδιπογένεση κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης της γενεαλογικής σειράς BMSCs. Στους ανθρώπους όμως το GLP-1 φαίνεται να έχει διαφορετικές επιδράσεις στον οστικό κύκλο σε σύγκριση με τα τρωκτικά και αυτό οφείλεται κυρίως στην διαφορική έκφραση των υποδοχέων μεταξύ των ειδών. Ωστόσο, επειδή οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται και στα ανθρώπινα BMSCs, το GLP-1 και τα ανάλογα του είναι πολύ πιθανό να παρουσιάσουν παρόμοια αποτελέσματα στους ανθρώπους. Σε δύο πειραματικά μοντέλα αρουραίων με ΣΔτ2 και με ινσουλινο-αντίσταση (IR), που σχετίζονται με χαμηλότερη και υψηλότερη από την κανονική ινσουλίνη που κυκλοφορεί αντίστοιχα, η θεραπεία με GLP-1 αποδείχθηκε ότι έχει ανεξάρτητη από την ινσουλίνη οστική αναβολική επίδραση προκαλώντας αυξημένα επίπεδα OC, OPG και του λόγου OPG / RANKL. Η τελευταία αναλογία, η οποία ήταν αρχικά χαμηλότερη από την κανονική σε αρουραίους με ΣΔτ2 και IR, αυξήθηκε και στα δύο πειραματικά μοντέλα μετά από θεραπεία με GLP-1, σε επίπεδα ακόμη και υψηλότερα από αυτά των φυσιολογικών αρουραίων, ευνοώντας τον σχηματισμό του οστού από τη χρήση του GLP-1 (81). Παρόμοια με τα προηγούμενα ευρήματα της θεραπείας με GLP-1 και η εξενατίδη έχει ανεξάρτητη από την ινσουλίνη οστική αναβολική επίδραση και στους ΣΔτ2 και IR αρουραίους. Επιπλέον, αναφέρθηκε πως η κανονική διαδρομή σηματοδότησης Wnt, η οποία φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της αναδιαμόρφωσης οστού είναι εξασθενημένη σε διαβητικές καταστάσεις και ότι η θεραπεία με εξενατίδη μπορεί να αλληλεπιδράσει με το μονοπάτι Wnt για την προώθηση του σχηματισμού οστών (82). Στους υπερλιπιδαιμικούς αρουραίους τόσο η οστική πυκνότητα των μηριαίων οστών και των σπονδύλων, όσο και ο λόγος OPG / RANKL εμφανίστηκαν μειωμένοι υποδηλώνοντας έναν επιβλαβή μεταβολισμό των οστών σε αυτό το μοντέλο. Η χορήγηση όμως του GLP-1 και της εξενατίδης αποδείχθηκε ότι προκαλεί οστεογενετικά αποτελέσματα όπως υποδεικνύεται από τις αυξήσεις της οστικής πυκνότητας τόσο στο μηριαίο οστό όσο και στους σπονδύλους καθώς και από την αύξηση στην αναλογία OPG / RANKL (83). Μέσω της έκφρασης των υποδοχέων του GLP-1 σε θυρεοειδικά κύτταρα και της επαγόμενης απελευθέρωσης καλσιτονίνης, αναστέλλεται η οστική αποδόμηση σε πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια. Τρωκτικά με έλλειψη GLP-1 παρουσίασαν οστεοπενία, ειδικά σε φλοιώδη οστά, αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών και

ταχύτερη οστική αποδόμηση. Έτσι, αυξημένη οστική αποδόμηση σε ποντικούς $Glpr-1r^{-/-}$ μπορεί να προκύψει έμμεσα από την απώλεια σηματοδότησης υποδοχέα GLP-1 στα C κύτταρα, οδηγώντας σε ανεπάρκεια καλσιτονίνης. Επιπλέον, τα ποντίκια $Glpr-1r^{-/-}$ είχαν αυξημένο επίπεδο DPD ούρων, το οποίο έδειξε αυξημένη αποδόμηση των οστών. Η θεραπεία με καλσιτονίνη κατέστειλε αποτελεσματικά τη συγκέντρωση DPD ούρων σε αυτούς τους ποντικούς ενώ η εξωγενής χορήγηση της εξενατίδης αύξησε την έκφραση καλσιτονίνης στους θυρεοειδείς αδένες των φυσιολογικών ποντικών. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το GLP-1 αναστέλλει την αποδόμηση των οστών με τρόπο εξαρτώμενο από την καλσιτονίνη. Η μειωμένη έκκριση του GLP-1 είναι ένα από τα χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 2 και είναι ενδιαφέρον ότι η απώλεια φλοιώδους οστού παρατηρήθηκε σε ποντικούς $Glpr-1r^{-/-}$ καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς. Επομένως, ενδέχεται η διαμόρφωση της σηματοδότησης του υποδοχέα GLP-1 να μπορεί θεωρητικά να συμβάλει στη ρύθμιση της ανανέωσης των οστών σε διαβητικά άτομα, μια υπόθεση που απαιτεί βεβαίως περαιτέρω έλεγχο (84). Έναν άλλο μηχανισμό με τον οποίο η εξενατίδη δρα στην αύξηση της οστικής πυκνότητας πρότειναν οι Kim et al.. Αποδείχτηκε ότι ο υποδοχέας GLP-1 εκφράζεται σε οστεοκύτταρα, καταδεικνύοντας την παρουσία του σε κυτταρικές σειρές MLO-Y4 που μοιάζουν με οστεοκύτταρα και επίσης στα οστεοκύτταρα του μηριαίου οστού των αρουραίων. Η θεραπεία με εξενατίδη μείωσε την έκφραση του SOST / σκληροστίνης σε κύτταρα MLO-Y4, αύξησε τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στον ορό, μείωσε τα επίπεδα της σκληροστίνης στον ορό χωρίς αλλαγή των επιπέδων TRAP5b και αύξησε την οστική πυκνότητα των μηριαίων οστών σε ΣΔτ2 αρουραίους. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι ο GLP-1 αγωνιστής, εξενατίδη, μπορεί να αυξήσει τη μηριαία οστική πυκνότητα μέσω της μείωσης της έκφρασης SOST / σκληροστίνης στα οστεοκύτταρα σε μοντέλα ΣΔτ2 αρουραίων, ως ένας σημαντικός μηχανισμός για την αύξηση της οστικής πυκνότητας (85).

Πολλοί είναι οι λόγοι που συνηγορούν στην εξήγηση των διαφορετικών επιδράσεων στον κύκλο οστικής ανακατασκευής στα τρωκτικά σε σύγκριση με τους ανθρώπους. Στην πραγματικότητα, οι διαφορές στα επίπεδα έκφρασης του GLP-1 μπορεί να αποδοθούν στα ασυνεπή αποτελέσματα μεταξύ μελετών σε ζώα και κλινικών δοκιμών. Μια άλλη εξήγηση για τις διαφορές μεταξύ ανθρώπινων και μελετών σε τρωκτικά μπορεί να έγκειται στη χρήση πολύ υψηλότερων δόσεων φαρμάκων στα πειραματικά μοντέλα τα οποία παρείχαν ευνοϊκό αποτέλεσμα από αυτά που χορηγήθηκαν στον ανθρώπινο πληθυσμό. Επιπλέον, η διάρκεια της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να μελετηθεί η αναβολική, αντι-απορροφητική και προστατευτική επίδραση της χρήσης GLP-1

αγωνιστών στην οστική πυκνότητα και στον κίνδυνο κατάγματος. Επιπλέον, όλες οι μελέτες σε ανθρώπους δεν περιείχαν πληροφορίες για την κατάσταση των οστών και δεν είχαν πραγματοποιηθεί μετρήσεις σε δείκτες ορού οστικού σχηματισμού και αποδόμησης κατά την έναρξη, επομένως δεν ήταν δυνατή η επισήμανση της πιθανής δράσης των GLP-1 αγωνιστών.

Περιορισμοί της μελέτης

Οι περιορισμοί που προκύπτουν από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνουν την έλλειψη ομοιογένειας του δείγματος, καθώς οι μελέτες περιείχαν τόσο πληθυσμό ανθρώπων όσο και ζώων, τον μικρό αριθμό εγγεγραμμένων συμμετεχόντων και τη σύντομη διάρκεια παρακολούθησης των περισσότερων μελετών. Επιπλέον, ο μελετώμενος πληθυσμός σε κάποιες κλινικές δοκιμές δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπως και στα πειραματικά μοντέλα που κάποια δείγματα τα αποτελούσαν οστεοπορωτικοί ή υπερλιπιδαιμικοί αρουραίοι. Ένας άλλος περιορισμός της παρούσας ανασκόπησης είναι η μεθοδολογική ετερογένεια των μελετών καθώς χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί αγωνιστές GLP-1, οι οποίοι έχουν διαφορές στα φαρμακοκινητικά τους προφίλ. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να γίνει σαφής δήλωση εάν η επίδραση στον οστικό μεταβολισμό οφείλεται σε ένα συγκεκριμένο GLP-1 ανάλογο είτε στην επίδραση ολόκληρης της κατηγορίας των GLP-1 αγωνιστών.

Συμπεράσματα προτάσεις

Ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί συχνά στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατάγματος των οστών. Ο ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής στην οστική πυκνότητα και στην εμφάνιση καταγμάτων είναι υπό διερεύνηση. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα θα μπορούσαν να παρέμβουν στη φυσιολογία των οστών σύμφωνα με τις μελέτες που περιλαμβάνονται. Οι αγωνιστές GLP-1 μια σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, ανήκουν στην οικογένεια ινκρετινών. Εκτός από τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης, έχει αναφερθεί ότι αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να έχουν ευεργετικά σκελετικά αποτελέσματα. Μέχρι στιγμής υπάρχουν συγκεντρωτικά, ως επί το πλείστον πειραματικά δεδομένα που υποδηλώνουν μια ευνοϊκή επίδραση των GLP-1 στον οστικό μεταβολισμό. Τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα GLP-1 έχουν ωφέλιμες επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό είτε δρώντας άμεσα στα κύτταρα των οστών, είτε έμμεσα μέσω των C θυρεοειδικών κυττάρων και της καλσιτονίνης και φαίνεται να ευνοούν το σχηματισμό οστού και να αναστέλλουν την αποδόμηση του. Παρόλο που τα αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα είναι πολύ ελπιδοφόρα, στα κλινικά δεδομένα το GLP-1 φαίνεται να έχει ουδέτερο αντίκτυπο στην υγεία των οστών και

υποδεικνύει ότι δεν αυξάνουν τα ποσοστά κατάγματος. Επιπλέον, λίγα είναι γνωστά για τους ακριβείς μηχανισμούς που διέπουν αυτές τις επιδράσεις. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μακροπρόθεσμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με ΣΔτ2 για την εξαγωγή πιο ουσιαστικών και σημαντικών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα των GLP-1 στον οστικό μεταβολισμό και πως μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις στην καθημερινή πρακτική. Επίσης, να πραγματοποιηθούν μελέτες που να στοχεύουν στους μηχανισμούς δράσης των GLP-1 αναλόγων όχι μόνο για την καλύτερη κατανόηση των αιτιών της σκελετικής ευθραυστότητας στον διαβήτη, αλλά και για τις πιθανές θεραπευτικές επιπτώσεις τους.

Βιβλιογραφία

1. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *American journal of epidemiology*. 2007;166(5):495-505.
2. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(9):784-91.
3. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(10):3621-34.
4. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. Rockville (MD)2004.
5. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(1):78-88.
6. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092:385-96.
7. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, Scirica BM, Yanuv I, Rozenberg A, et al. Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes care*. 2015;38(11):2142-50.
8. Adil M, Khan RA, Kalam A, Venkata SK, Kandhare AD, Ghosh P, et al. Effect of anti-diabetic drugs on bone metabolism: Evidence from preclinical and clinical studies. *Pharmacological reports : PR*. 2017;69(6):1328-40.
9. McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, Saag KG. The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(9):507-13.
10. 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(8):e0135530.
11. Antonopoulou M, Bahtiyar G, Banerji MA, Sacerdote AS. Diabetes and bone health. *Maturitas*. 2013;76(3):253-9.
12. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(2):e3100.

13. Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:98.
14. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(1):e3070.
15. Mabileau G, Pereira M, Chenu C. Novel skeletal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *The Journal of endocrinology*. 2018;236(1):R29-R42.
16. Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D, Patti A, Gennari L, Nuti R, et al. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:73.
17. Mannucci E, Dicembrini I. Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2015;12(2):130-4.
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.
19. Weiner S, Wagner H. The material bone: Structure-mechanical function relations. *Annual Review of Materials Research*. 1998;28:271.
20. Vaz MF, Canha?o H, Fonseca Jo. Bone: A Composite Natural Material. 2011.
21. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3318-25.
22. Ducey P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*. 2000;289(5484):1501-4.
23. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
24. Teitelbaum SL. Bone remodeling and the osteoclast. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993;8 Suppl 2:S523-5.
25. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):308-27.
26. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *Journal of cell science*. 2011;124(Pt 7):991-8.

27. Key LL, Jr., Ries WL, Taylor RG, Hays BD, Pitzer BL. Oxygen derived free radicals in osteoclasts: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. *Bone*. 1990;11(2):115-9.
28. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;473(2):139-46.
29. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 2009;19(3):219-33.
30. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clinical biochemistry*. 2012;45(12):907-19.
31. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(6):843-51.
32. Delmas P, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J, Foundation CoSAotIO. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2000;11(6):S2.
33. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical biochemistry*. 1997;30(8):573-93.
34. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Current osteoporosis reports*. 2007;5(3):98-104.
35. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *BioMed research international*. 2020;2020:6910312.
36. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*. 2018;27(4):740-56.
37. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;113(3):546-93.
38. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*. 2017;30(3):202-10.
39. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728-42.
40. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists.

Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2015;6(3):239-56.

41. Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *European journal of endocrinology*. 2019;181(6):R211-r34.
42. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(3):413-21.
43. Samson SL, Garber AJ. A Plethora of GLP-1 Agonists: Decisions About What to Use and When. *Current diabetes reports*. 2016;16(12):120.
44. Holst JJ. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist-status December 2018. *Annals of translational medicine*. 2019;7(5):83.
45. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 2:S279-84.
46. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;297(1-2):137-40.
47. Vilsboll T. Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on investigational drugs*. 2007;16(2):231-7.
48. Burness CB, Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2015;29(6):407-18.
49. Naver SV, Jimenez-Solem E, Christensen M, Andersen J, Knop F. Dulaglutide: a novel once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Clinical investigation*. 2014;4:729-43.
50. Christensen M, Knop FK. Once-weekly GLP-1 agonists: How do they differ from exenatide and liraglutide? *Current diabetes reports*. 2010;10(2):124-32.
51. Dalsgaard NB, Bronden A, Vilsboll T, Knop FK. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(3):351-63.
52. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clinical science*. 2018;132(15):1699-709.
53. Garber AJ. Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012;21(1):45-57.
54. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in context*. 2015;4:212283.

55. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(8):737-49.
56. Portha B, Turrel-Cuzin C, Movassat J. Activation of the GLP-1 receptor signalling pathway: a relevant strategy to repair a deficient beta-cell mass. *Experimental diabetes research*. 2011;2011:376509.
57. Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015;17(1):35-42.
58. Sun F, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:230624.
59. Lorenz M, Lawson F, Owens D, Raccach D, Roy-Duval C, Lehmann A, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):6.
60. Chiu WY, Shih SR, Tseng CH. A review on the association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:924168.
61. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World journal of diabetes*. 2013;4(5):190-201.
62. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2014;15(3):197-207.
63. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The review of diabetic studies : RDS*. 2014;11(3-4):202-30.
64. Reid TS. Practical Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Primary Care. *Clinical Diabetes*. 2013;31:148-57.
65. Gavin JR, 3rd. Initiating a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in the management of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2012;112(1 Suppl 1):S16-21.
66. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016;82:93-100.
67. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcified tissue international*. 2017;100(2):133-49.

68. Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalasz H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. Expert opinion on biological therapy. 2019;19(9):937-48.
69. Onoviran OF, Li D, Toombs Smith S, Raji MA. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on comorbidities in older patients with diabetes mellitus. Therapeutic advances in chronic disease. 2019;10:2040622319862691.
70. Schiellerup SP, Skov-Jepesen K, Windelov JA, Svane MS, Holst JJ, Hartmann B, et al. Gut Hormones and Their Effect on Bone Metabolism. Potential Drug Therapies in Future Osteoporosis Treatment. Frontiers in endocrinology. 2019;10:75.
71. Bunck MC, Eliasson B, Corner 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, obesity & metabolism. 2011;13(4):374-7.
72. Li R, Xu W, Luo S, Xu H, Tong G, Zeng L, et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Acta diabetologica. 2015;52(6):1083-91.
73. 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. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2016;22(4):406-11.
74. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jorgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(8):2909-17.
75. Mabillean G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of diabetes. 2014;6(3):260-6.
76. 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(1):107-15.
77. Zhang YS, Weng WY, Xie BC, Meng Y, Hao YH, Liang YM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation

between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2018;29(12):2639-44.

78. 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. *Calcified tissue international*. 2015;97(2):104-12.

79. 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. *Calcified tissue international*. 2015;97(5):506-15.

80. Ma X, Meng J, Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(7):1641-52.

81. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapia S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcified tissue international*. 2009;84(6):453-61.

82. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Nunez S, Dapia S, Esbrit P, Villanueva-Penacarrillo ML. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regulatory peptides*. 2010;159(1-3):61-6.

83. Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutierrez-Rojas I, Moreno P, Marinoso ML, Esbrit P, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *The Journal of endocrinology*. 2011;209(2):203-10.

84. 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.

85. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, Song DY, Lim DM, Park KY, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life sciences*. 2013;92(10):533-40.

86. Sun HX, Lu N, Liu DM, Zhao L, Sun LH, Zhao HY, et al. The bone-preserving effects of exendin-4 in ovariectomized rats. *Endocrine*. 2016;51(2):323-32.

87. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-19.
88. Egger A, Kraenzlin ME, Meier C. Effects of Incretin-Based Therapies and SGLT2 Inhibitors on Skeletal Health. *Current osteoporosis reports*. 2016;14(6):345-50.

**Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Νοσηλευτικής**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων»
Ειδίκευση «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη»**

Η επίδραση των Glucagon like-peptide 1 αναλόγων στον οστικό μεταβολισμό

Δανιηλοπούλου Ιωάννα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και αυξημένου κινδύνου κατάγματος των οστών οδήγησε στη διερεύνηση της επίδρασης των αντιδιαβητικών φαρμάκων στον μεταβολισμό των οστών. Τα Glucagon like-peptide1 ανάλογα (GLP-1RAs), είναι μια σχετικά νέα και πολλά υποσχόμενη κατηγορία αντι-υπεργλυκαιμικών φαρμάκων. Τα GLP-1 εκτός από τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα, φαίνεται να έχουν επιπρόσθετες πλειοτροπικές ιδιότητες, μεταξύ των οποίων και ευεργετικές σκελετικές επιδράσεις αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Σκοπός: Ο στόχος αυτής της συστηματικής επισκόπησης ήταν να συνοψίσει τις τρέχουσες ενδείξεις σχετικά με τους GLP-1RAs και την επίδρασή τους στον μεταβολισμό των οστών και τον κίνδυνο κατάγματος.

Υλικό – Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση βιβλιογραφίας μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) από τον Οκτώβριο του 2019 έως τον Ιανουάριο του 2020 για άρθρα που σχετίζονταν με την οστική πυκνότητα, τον σακχαρώδη διαβήτη και τα GLP-1RAs.

Αποτελέσματα: Από τα άρθρα που περιλαμβάνονται οι συνολικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα έδειξαν ευεργετικές σκελετικές επιδράσεις των GLP-1RAs σε αντίθεση με αυτά που παρατηρήθηκαν στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους όπου αυτοί οι παράγοντες δεν έχουν καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα

των οστών και στους δείκτες οστικής ανακατασκευής. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι η χρήση των GLP-1 αναλόγων δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο κατάγματος σε σύγκριση με τη χρήση άλλων αντι-διαβητικών φαρμάκων.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα αυτής της συστηματικής επισκόπησης έχουν δείξει την ουδέτερη επίδραση των αγωνιστών GLP-1 στην οστική πυκνότητα. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για την εξαγωγή πιο ουσιαστικών και σημαντικών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα των GLP-1 στον οστικό μεταβολισμό.

Λέξεις κλειδιά: GLP1, GLP-1RAs, bone mineral density, diabetes mellitus

University of West Attica
Faculty of Health and Caring Sciences
Nursing Department

Master of Science Postgraduate Program
"Management of Chronic Disease"
"Education and diabetes care"

The impact of Glucagon like-peptide 1 analogues on bone metabolism

Ioanna Daniilopoulou

Abstract

Background: The association between diabetes mellitus and increased risk of bone fractures has led to the investigation of the impact of anti-diabetic drugs on bone metabolism. Glucagon-like Peptide-1 receptor Agonists (GLP-1RAs) are a relatively novel and promising class of anti-hyperglycemic drugs. GLP-1 besides their blood glucose lowering action, seem to have additional pleiotropic properties, among them a beneficial skeletal effect although the underlying mechanisms are not completely understood.

Aim: The aim of this systematic review is to summarize current evidence about GLP-1RAs and their effect on bone metabolism and fracture risk.

Method: An extensive literature search was conducted through electronic databases Pubmed, Google Scholar and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) through October 2019 – January 2020 for articles related to bone mineral density, diabetes mellitus and GLP-1RAs.

Results: From the articles included the overall animal studies indicate salutary skeletal effects of GLP-1RAs in opposition to what is commonly observed in human studies where these agents have no impact on Bone Mineral Density (BMD) and the turnover markers. Moreover, it was demonstrated that the use of GLP-1 is not associated with fracture risk as compared to the use of other anti-hyperglycemic drugs.

Conclusion: Findings of this systematic review demonstrate the neutral impact of GLP-1 agonists on BMD. Moreover, further double blind randomized controlled trials are needed to draw more meaningful and significant conclusions for the efficacy of GLP-1 on BMD.

Keywords: GLP-1RAs, bone mineral density, diabetes mellitus

