

Impacto de los Fármacos Antidiabéticos en Salud Ósea y Deterioro Cognitivo

Dr. Juan Patricio Valderas
Especialista en Diabetes y Nutrición
Unidad de Diabetes Hospital Félix Bulnes
Universidad de Antofagasta
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes
Sociedad Chilena de Diabetología
Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica

Declaración de conflictos de intereses

- **Con respecto al contenido de esta presentación:**
 - **No recibiré honorarios por esta conferencia.**
 - **En los últimos 5 años he recibido pago por conferencias, apoyo para asistencia a congresos, investigación o pago por asesorías de:**
Axon Pharma, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Adium o Tecnofarma, Laboratorios Bago, Merck Sharp & Dome, Roche, Novonordisk, Sanofi.

Medicina Basada en Evidencia

Tipos de Evidencia

Tipo	Descripción	Grado
1 A	Evidencia obtenida de varios o de un meta-análisis de estudios clínicos controlados randomizados bien diseñados (MRCT)	A
1 B	Evidencia obtenida de un Estudio clínico randomizado bien diseñado (RCT)	A
2 A	Evidencia obtenida de al menos un Estudio clínico no randomizado bien diseñado	B
2 B	Evidencia obtenida de al menos un Estudio caso-control (retrospectivo) o de cohorte (prospectivo)	B
3	Evidencia obtenida de al menos un Estudio no experimental (series de casos, estudios caso-control o de cohorte no bien diseñados, estudios transversales (cross-sectional), de registro, encuesta, reportes de caso único)	C
3	Estudio de vigilancia (registros, encuestas, estudios epidemiológicos) (SS)	C
4	Opinión de expertos de autoridades respetadas basada en su experiencia clínica (¿publicada?)	E o C
	Sin Evidencia	D

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb;455:3-5

Tipos de Resultados (outcomes o endpoints)

Tipo	Ejemplo
Duro	Muerte o Sobrevida, Eventos Cardiovasculares, Cáncer, Enfermedad renal (Diálisis o Trasplante), Fracturas, AD
Secundario o Intermedio	LDL-C, Presión Arterial, Albuminuria, Peso, DMO, MMSE
Sub-rogado	Marcadores de Inflamación, Lpa, Función endotelial, Insulinorresistencia, CTX

Controversias en Medicina Basada en Evidencia

- **La evidencia se basa en estudios publicados. Muchos estudios con resultados negativos o sin resultados significativos no se publican.**
- **Imposibilidad de hacer estudios controlados randomizados:**
 - **Enfermedades raras con poca prevalencia para completar tamaño muestral.**
 - **Imposibilidad ética: en tabaco, grasas saturadas, alimentos ultraprocesados**
- **Imposibilidad de hacer estudios controlados randomizados con resultados duros o primarios**
 - **El resultado duro requiere o un gran tamaño muestral o un seguimiento largo**
 - **Requiere una gran adherencia a la intervención**
 - **No hay recursos para financiarlo**
- **Muchas interrogantes clínicas no son adecuadas para hacer un estudio clínico randomizado.**

Y Qué hay antes de Medicina Basada en Evidencia

- **Estudios fisiológicos y moleculares (mecanísticos)**
- **Estudios in vitro**
- **Estudios en animales.**
- **Evidencia de cada componente por separado (alimentos)**
- **Este tipo de estudios puede detener el desarrollo y producción de medicamentos y alimentos antes siquiera de que se realicen los ensayos clínicos o se obtenga evidencia observacional.**

Fuerza de la Recomendación

Basada solo en la evidencia (ADA)	Basada en Efecto del Tratamiento (AHA-)	GRADE (MINSAL, ASMBS) (lo anterior más valores y preferencias del paciente y recursos económicos)
Fuerte	Clase I (evidencia o acuerdo general que la intervención es beneficiosa)	Fuerte a favor
Intermedia	Clase II (evidencia u opiniones divergentes sobre los beneficios de la intervención)	Condicional en favor
Débil	Clase III (evidencia o acuerdo que la intervención no es útil o es peligrosa)	Condicional en contra
Sin evidencia		Fuerte en contra

Se agregan conceptos como: reducción de riesgo absoluto, número necesario para tratar (NNT), número necesario para dañar (NNH).

Reducción de Riesgo y Costos

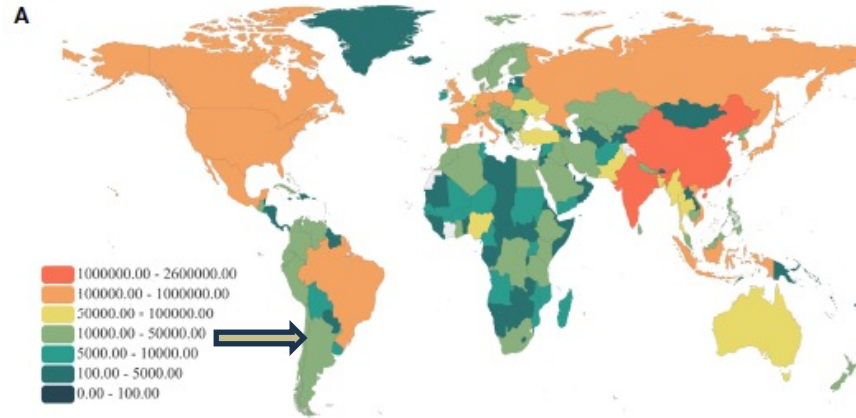
Fármaco	Población ECV	RRR	RA TTO vs CT	RRA	NNT	Tiempo	Costo Prevenir 1 evento
Empagliflozina Empa-reg	99%	14%	12,1 vs 10,5	1,6	61	161 semanas	\$54 millones
Semaglutida Sustain-6	83%	26%	8.9 vs 6,6	2,3	44	104 semanas	\$228,8 millones

Aprobaciones para uso de Fármacos

- Las autoridades sanitarias solicitan estudios controlados randomizados bien diseñados, con alta fuerza estadística para aprobar el uso de cada fármaco en cada indicación.
- Estos estudios tiene un altísimo costo.
- Estos estudios los financian las compañías farmacéuticas propietarias de la patente del fármaco,
- En la medida que estos derechos se pierde, no se hace rentable invertir en la realización de este tipo de estudio.
- Quedan entonces solo estudio observacionales (Evidencia 2) que no basta para aprobar una nueva indicación.
- Queda entonces a criterio de cada profesional.

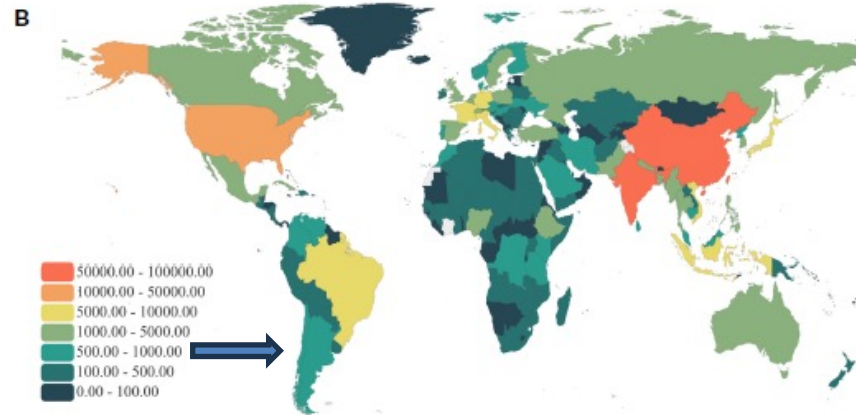
Osteoporosis y Fracturas por Fragilidad: Epidemiología

DALYs, Disability-adjusted life years



1. 37 millones fracturas por fragilidad al año
2. 1 de cada 3 mujeres sobre 50 años experimentará fracturas osteoporóticas
3. Osteoporosis afecta cerca del 21.2% de las mujeres
4. Las fracturas de cadera aumentan el Riesgo de mortalidad del 20 a 40% el primer año y persiste 5 años después
5. 40% de las sobrevivientes requieren asistencia para caminar un año después.

Death number



Salud Ósea

Fracturas por Fragilidad

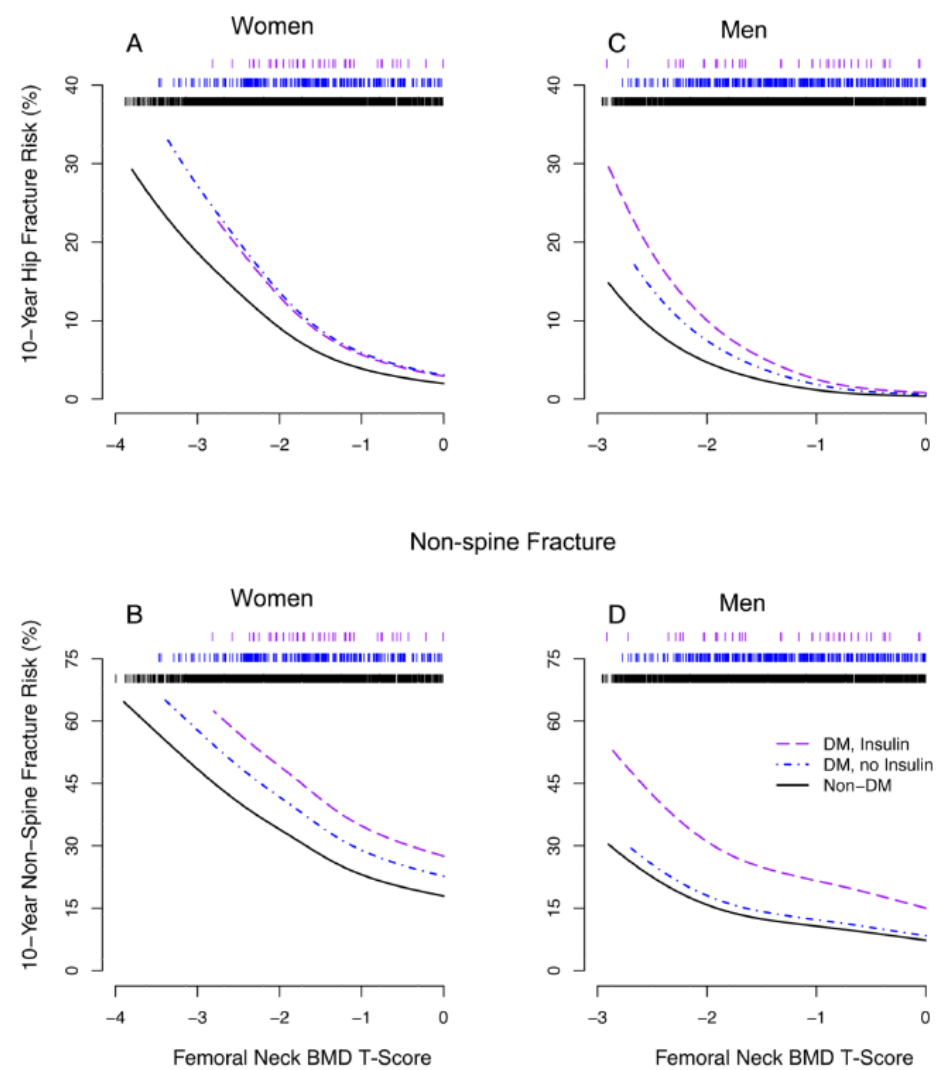
```
graph TD; A[Fracturas por Fragilidad] --- B[Densidad Mineral Ósea]; A --- C[Microarquitectura Ósea]; A --- D[Fragilidad y Caídas]
```

Densidad Mineral Ósea

**Microarquitectura
Ósea**

Fragilidad y Caídas

Densidad Mineral Ósea, Riesgo de Fracturas en DM



	Mujeres control	Mujeres DM	Hombres control	Hombre DM
Edad	65,9	67,5	67,6	66,0
% Fx vertebrales	24,9	31,4	14,5	37,9
T-score	-2,3	-1,8	-1,3	-0,6
DMO lumbar	0,755	0,858	0,898	1,025

Densidad Mineral Ósea en DM

Meta-análisis

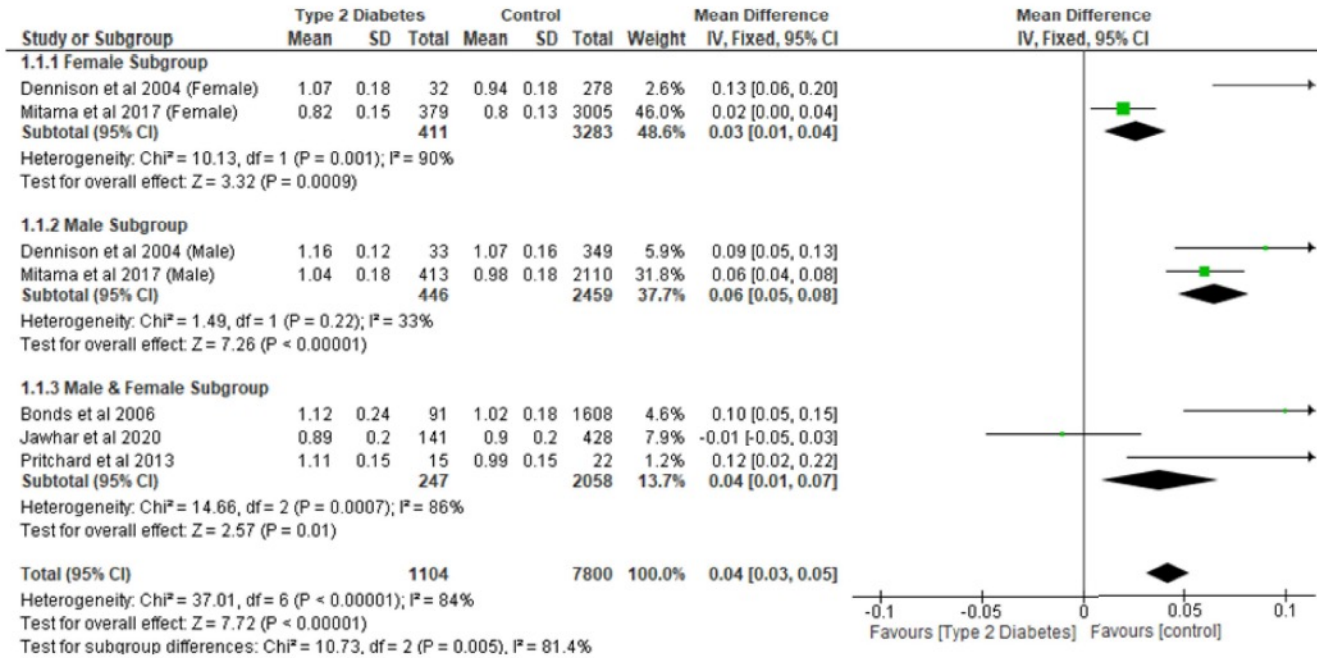


Figure 2. The effect of type 2 diabetes on lumbar spine bone mineral density (g/cm²) [22,23,25,28,29].

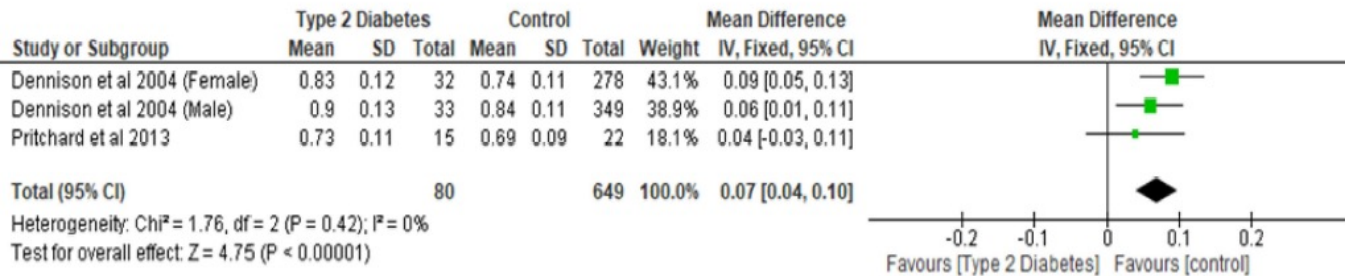


Figure 4. The effect of type 2 diabetes on femoral neck bone mineral density (g/cm²) [22,29].

Ojo et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2025, 22, 910.

Microarquitectura Ósea en DM

Meta-análisis

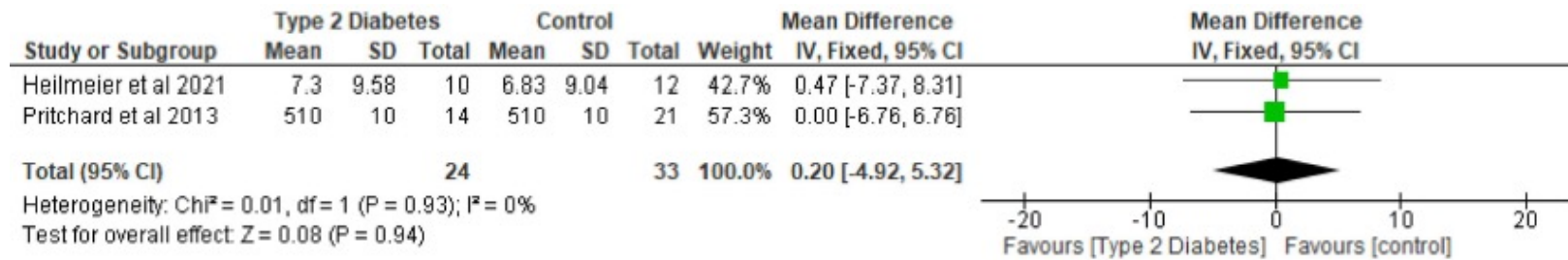


Figure 7. The effect of type 2 diabetes on trabecular thickness (μm) [26,29].

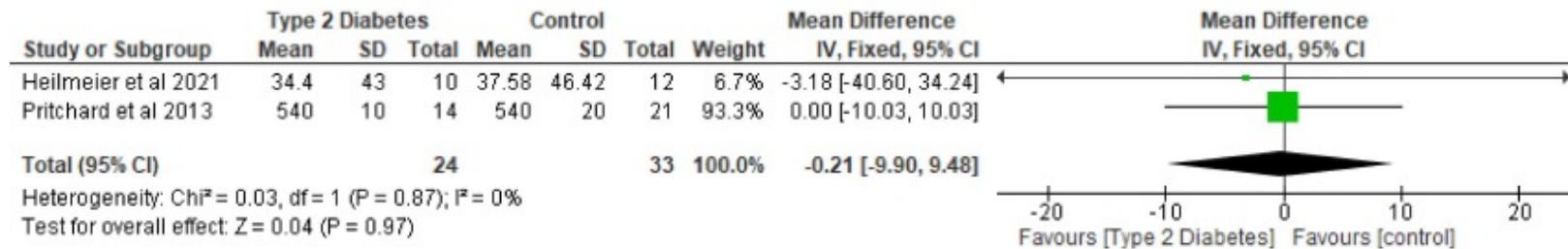


Figure 8. The effect of type 2 diabetes on trabecular separation (μm) [26,29].

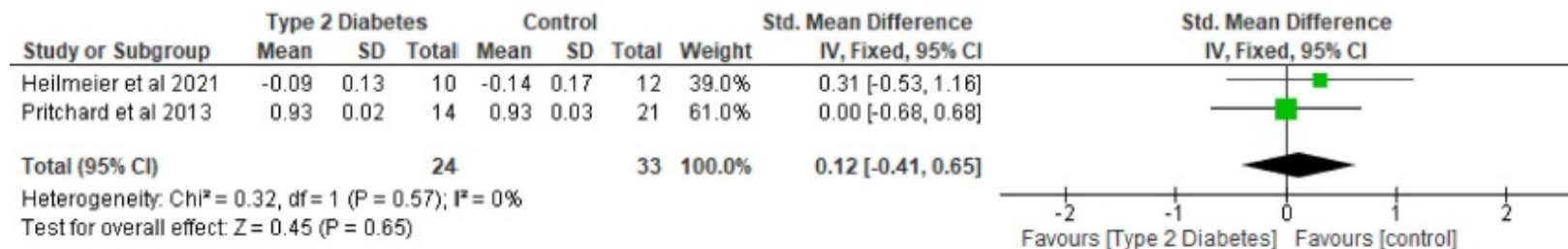
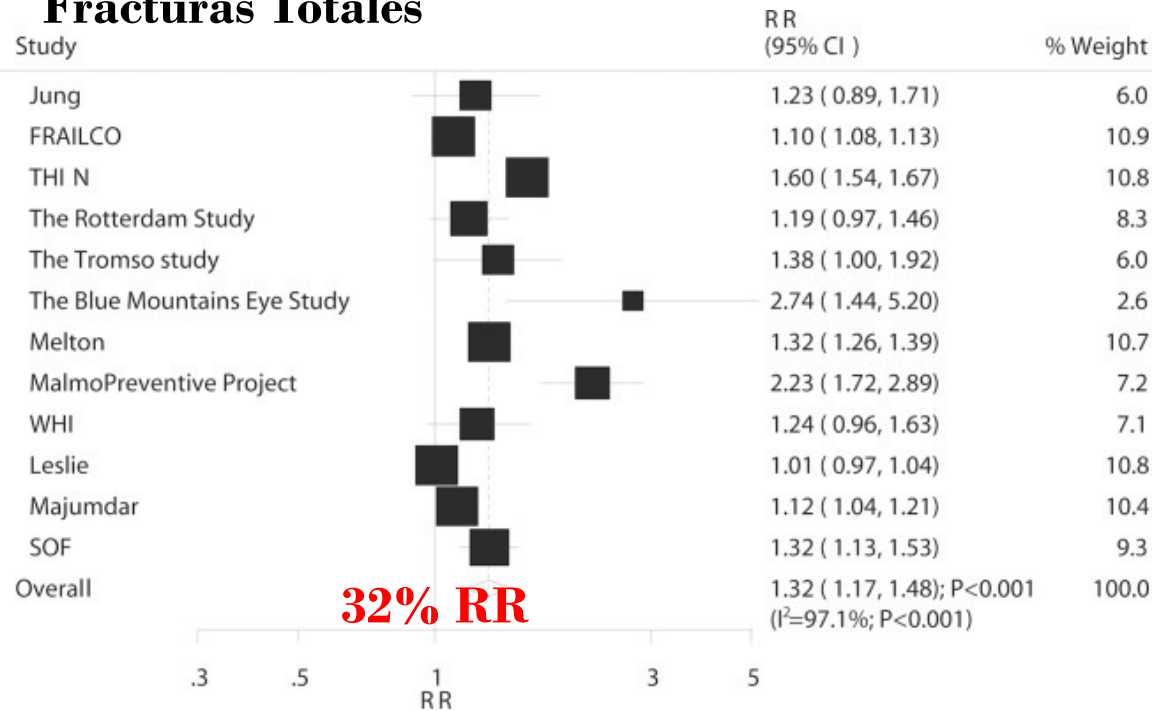


Figure 9. The effect of type 2 diabetes on trabecular number (standardised mean difference) [26,29].

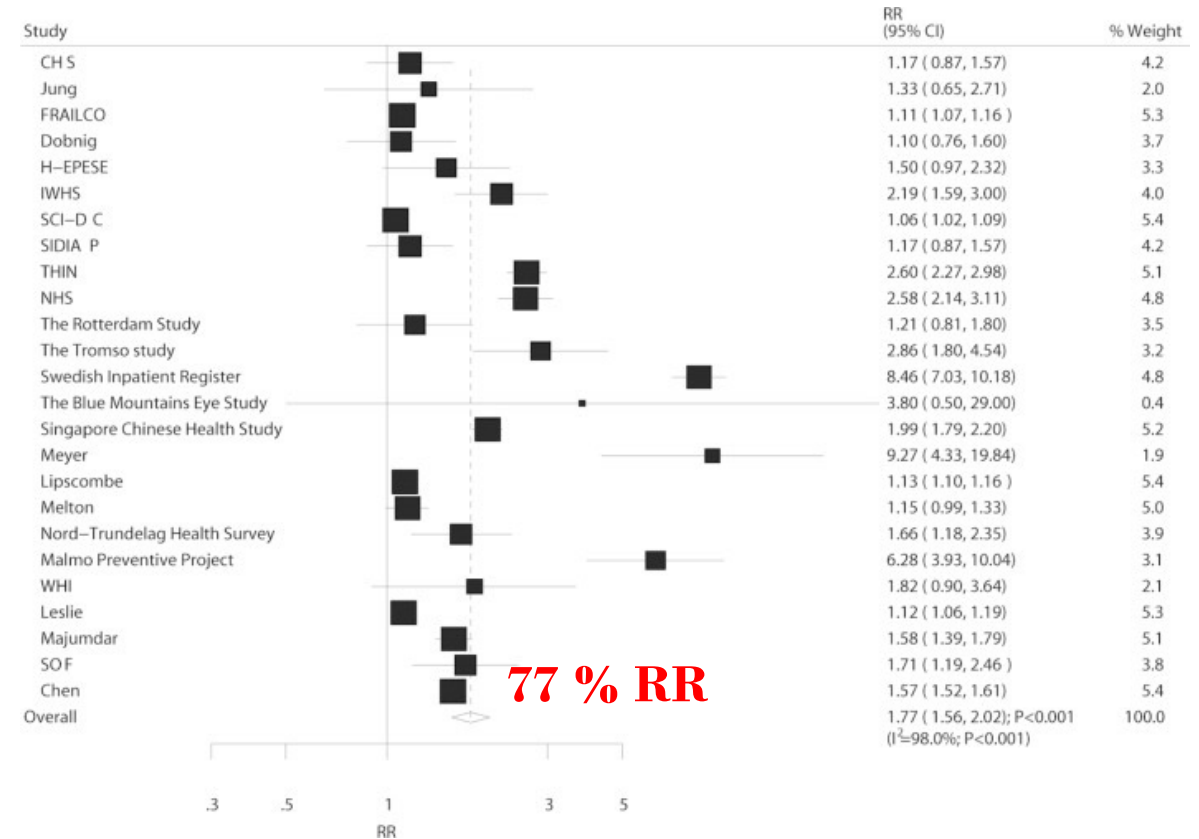
Fracturas en DM: Meta-análisis

25 estudios; 1 millón personas con DM2 5 millones controles

Fracturas Totales



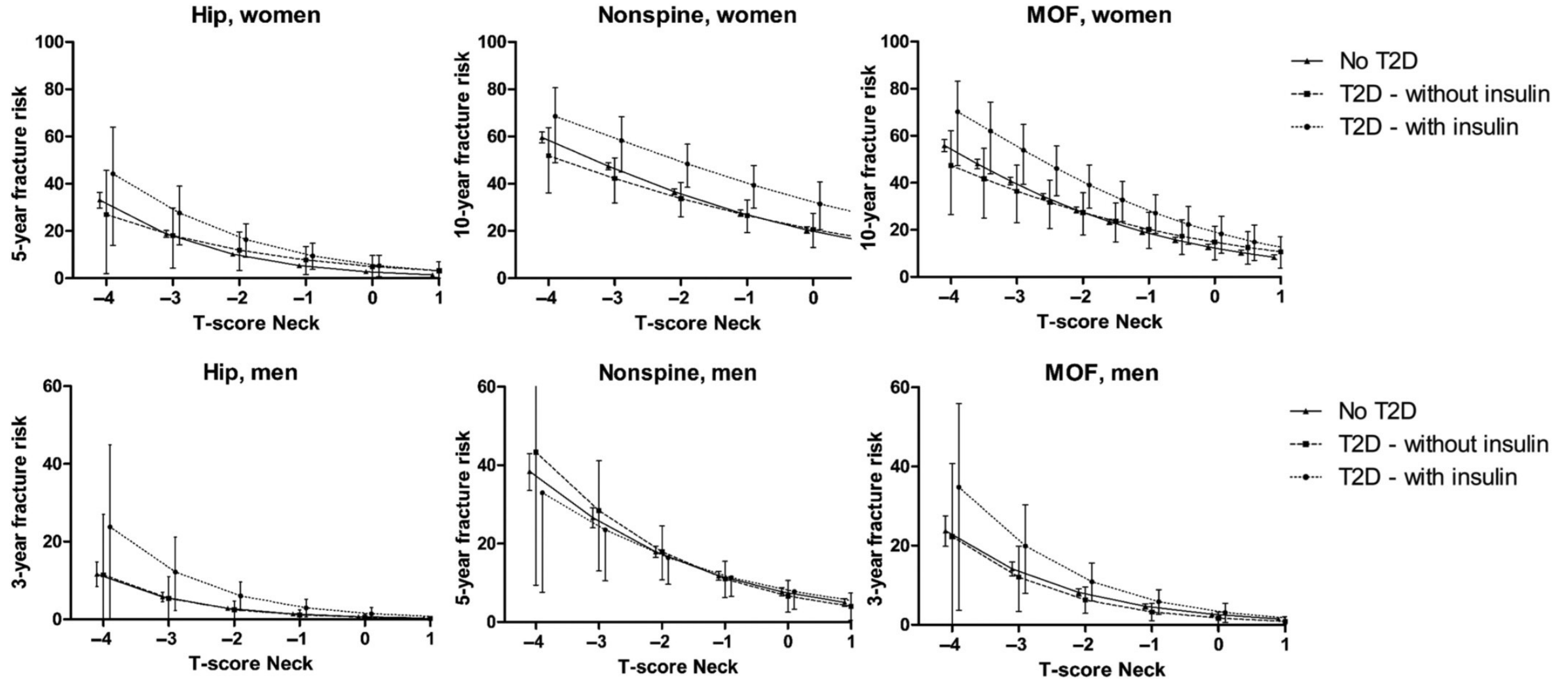
Fracturas de cadera



Wang et al BMJ Open. 2019 Jan 3;9(1):e024067.

Fracturas en DM

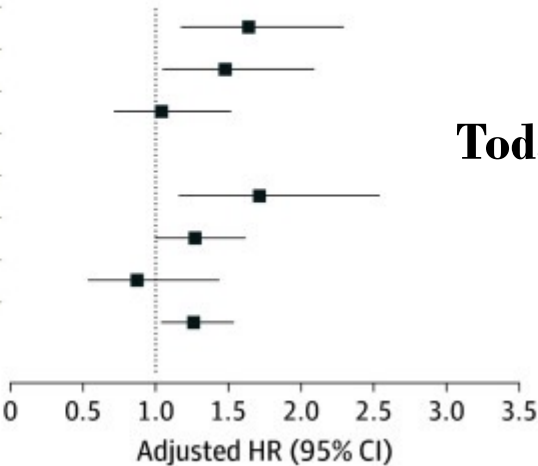
Meta-análisis



Riesgo de Fracturas en DM según Capacidad Física

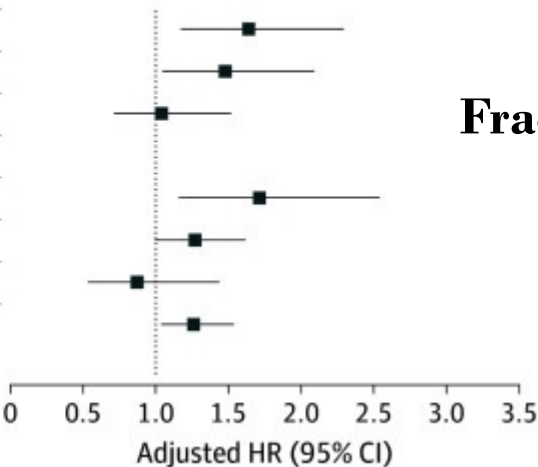
294 mujeres con DM2 > 75 años vs 2914 controles

Group	No. of patients	Adjusted HR (95% CI)
Treatment duration		
T3 duration	81	1.64 (1.17-2.29)
T2 duration	81	1.48 (1.05-2.09)
T1 duration	82	1.04 (0.71-1.52)
Treatment type		
Insulin	54	1.71 (1.16-2.54)
Oral medication	190	1.27 (1.00-1.62)
No medication	50	0.88 (0.53-1.44)
T2D	294	1.26 (1.04-1.54)



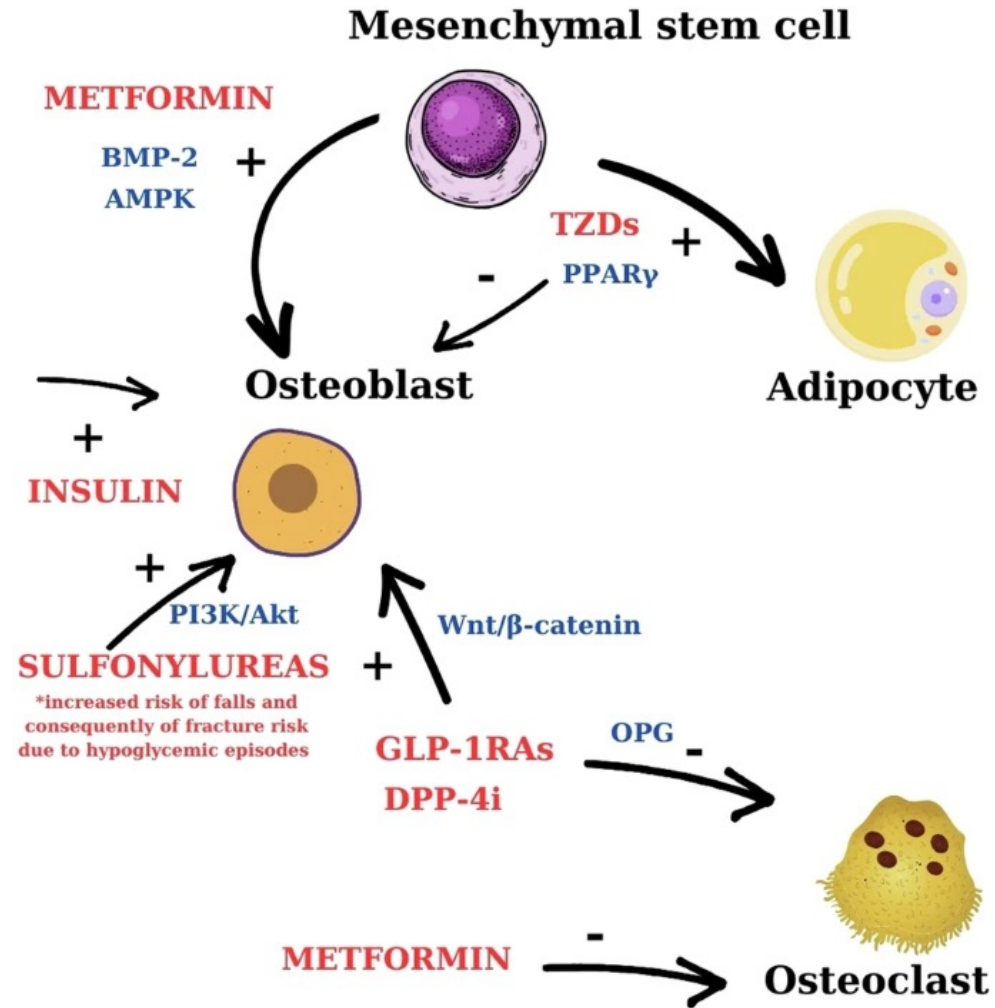
Todas las fracturas osteoporóticas

Treatment duration		
T3 duration	81	1.64 (1.17-2.29)
T2 duration	81	1.48 (1.05-2.09)
T1 duration	82	1.04 (0.71-1.52)
Treatment type		
Insulin	54	1.71 (1.16-2.54)
Oral medication	190	1.27 (1.00-1.62)
No medication	50	0.88 (0.53-1.44)
T2D	294	1.26 (1.04-1.54)



Fracturas osteoporóticas mayores

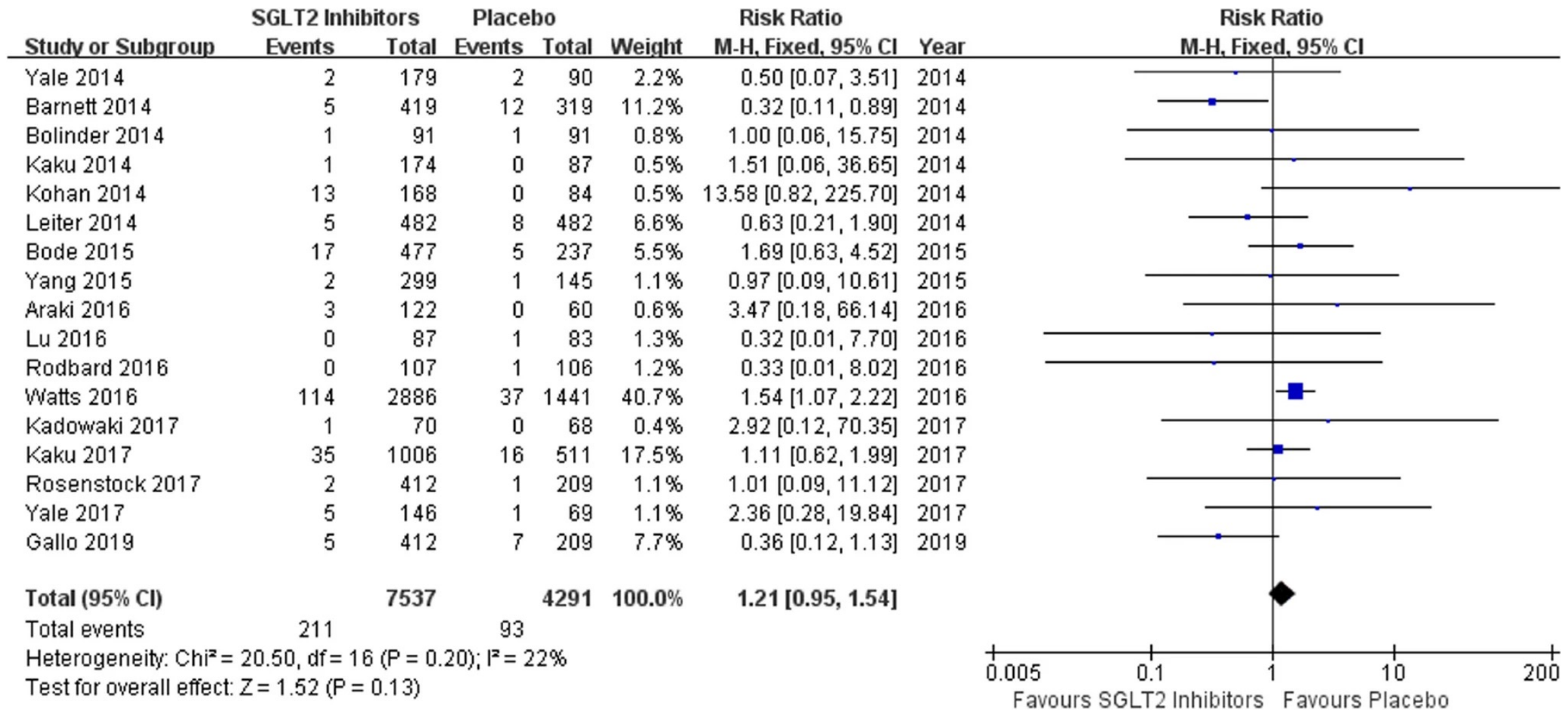
Impacto de los Antidiabéticos en Hueso



Impacto de los Antidiabéticos en Salud Ósea

Fármaco	Efecto en DMO	Efecto en Riesgo de Fractura (Nº de estudios)	Perfil de seguridad
Metformina	Aumento (2) o neutro (1)	Disminución (1) neutro (1)	Beneficioso
Glitazonas	Disminución (4)	Aumento (2)	Negativo, sobre todo en postmenopausia y edad avanzada
Sulfonilureas	No estudiado	Aumento (2) neutro (1)	Neutro/negativo (Riesgo de caída por hipoglicemia)
GLP-1RA	Aumento (2) o neutro (1)	Disminución (2) neutro (1)	Neutro/beneficioso
iDPP-4	Aumento (2) o neutro (1)	Disminución (3) neutro (1)	Neutro/beneficioso
Insulina	Neutro (1)	Aumento (2) neutro (1)	Neutro/negativo (Riesgo de caída por hipoglicemia, retinopatía y neuropatía por mayor duración de DM)
iSGLT-2	Neutro (2) disminución (1)	Neutro (5) Aumento (3)	Neutro/negativo

iSGLT-2 y Riesgo de Fractura: Meta-análisis de RCT

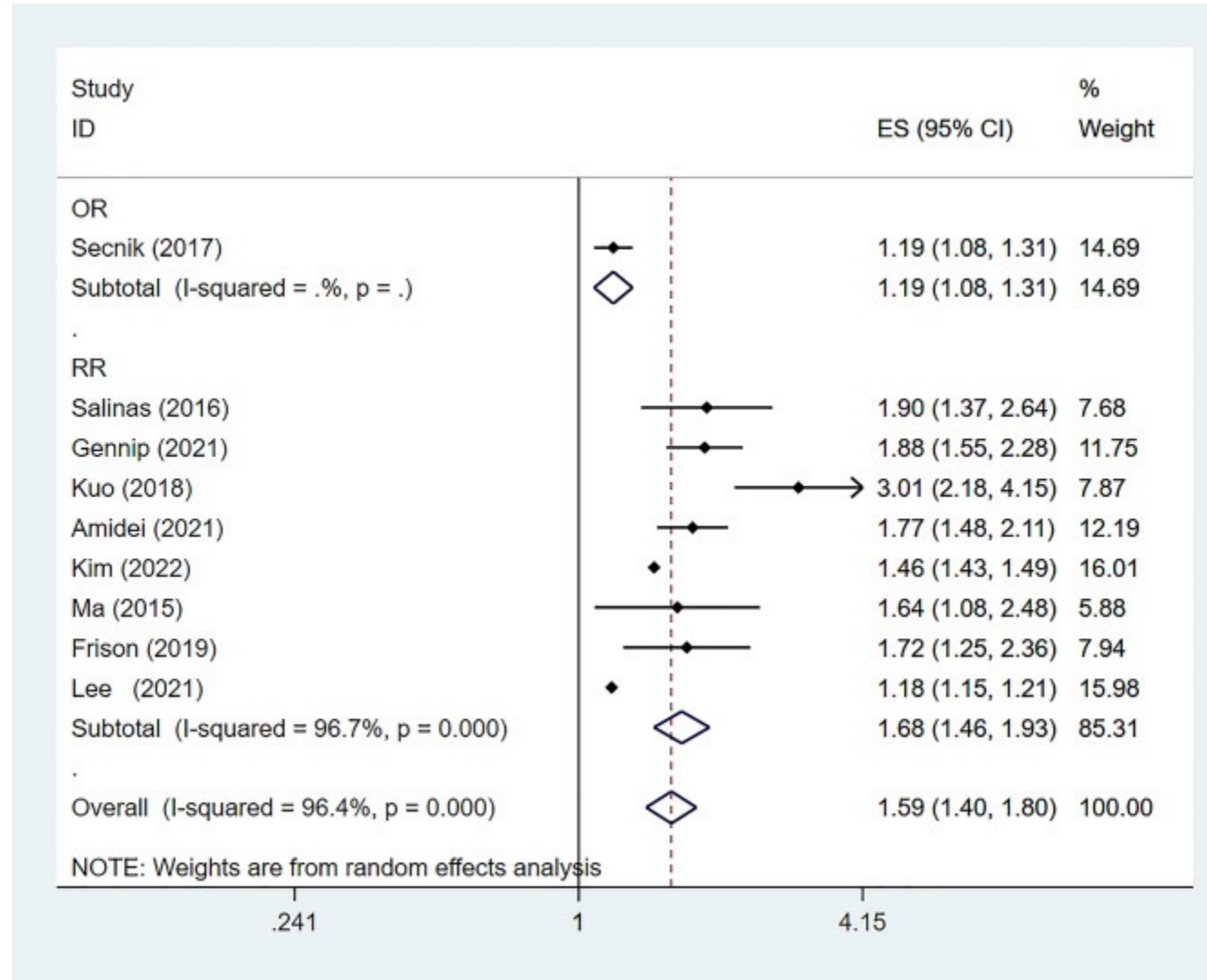


Antidiabéticos y Salud Ósea

1. El mejor control glicémico, el bajo riesgo de hipoglicemia y la disminución de las complicaciones micro y macrovasculares, producen un menor riesgo de caídas, lo que reduce el riesgo de fracturas por fragilidad.
2. Eso se consigue con metformina, iDPP-4, GLP-1RA e iSGLT-2.
3. El antidiabético que mejor efecto tiene sobre la DMO es la metformina, seguido por GLP-1RA e iDPP-4.
4. No existe evidencia de que iSGLT-2 aumenten el riesgo de fractura, si bien su efecto sobre el metabolismo óseo podría no ser positivo.
5. Debemos preocuparnos que las pacientes con GLP-1RA no pierdan masa muscular y las con iSGLT-2 no presenten hipovolemia.

Diabetes y Riesgo de Demencia

Meta-análisis de Estudios Observacionales



Diabetes y Riesgo de Demencia

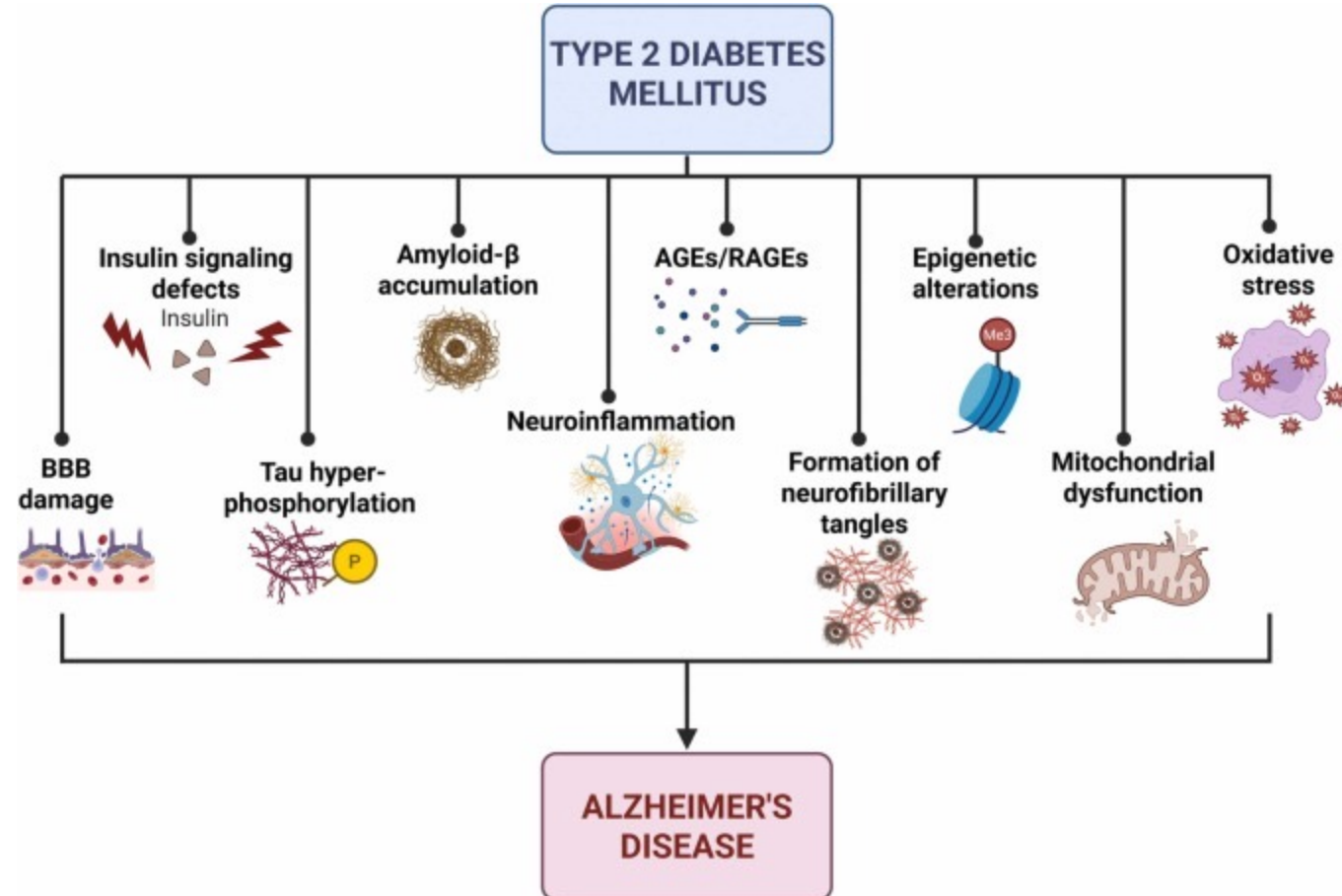
Factores de riesgo

Table 2 Dementia risk associated with other factors

Factors Associated with Dementia Onset Risk	Num-ber of Studies (<i>n</i>)	ES (95%CI)	<i>I</i> ²	<i>P</i>
Diabetes duration (<5 years)	3	1.29 (1.20–1.39)	92.60%	<i>P</i> < 0.01
Diabetes control	2	1.00 (0.90–1.11)	0.00%	<i>P</i> > 0.05
Hypoglycemic events	4	1.56 (1.13–2.16)	51.50%	<i>P</i> < 0.01
Glycated hemoglobin	3	1.04 (1.00–1.09)	69.50%	<i>P</i> > 0.05
Fasting blood sugar	2	1.37 (0.78–2.41)	70.70%	<i>P</i> > 0.05

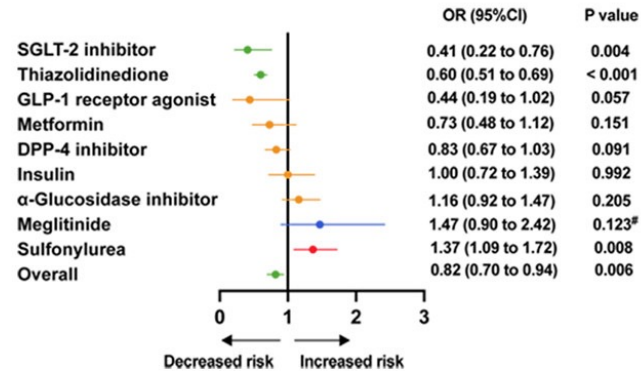
Diabetes y Daño Cognitivo

Mecanismos

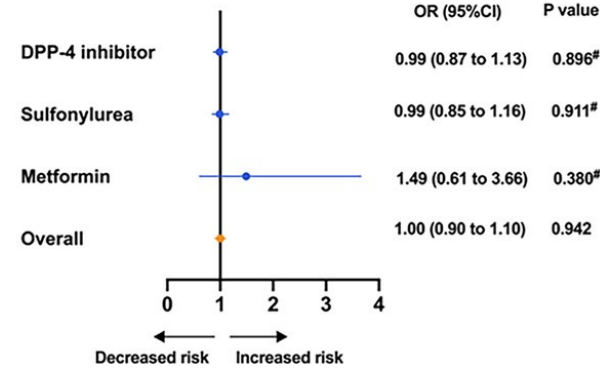


Antidiabeticos y Demencia

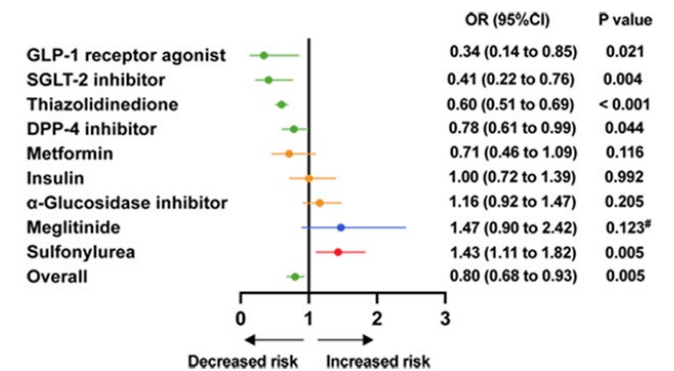
A. The relationship between hypoglycemic drugs and the risk of cognitive impairment.



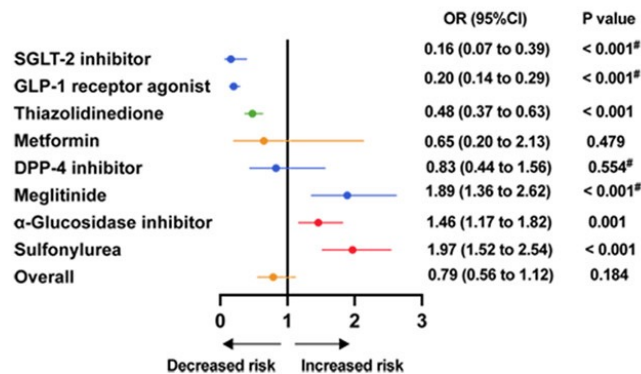
B. The relationship between hypoglycemic drugs and the risk of mild cognitive impairment.



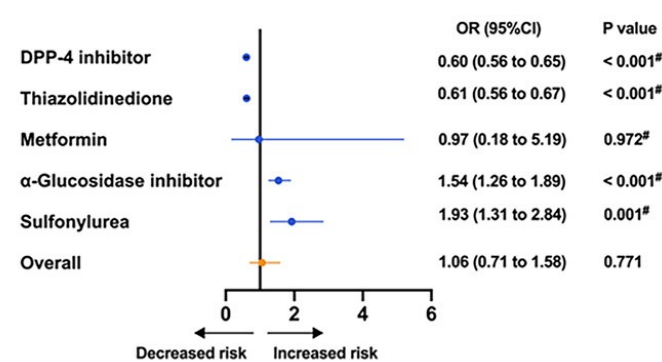
C. The relationship between hypoglycemic drugs and the risk of dementia.



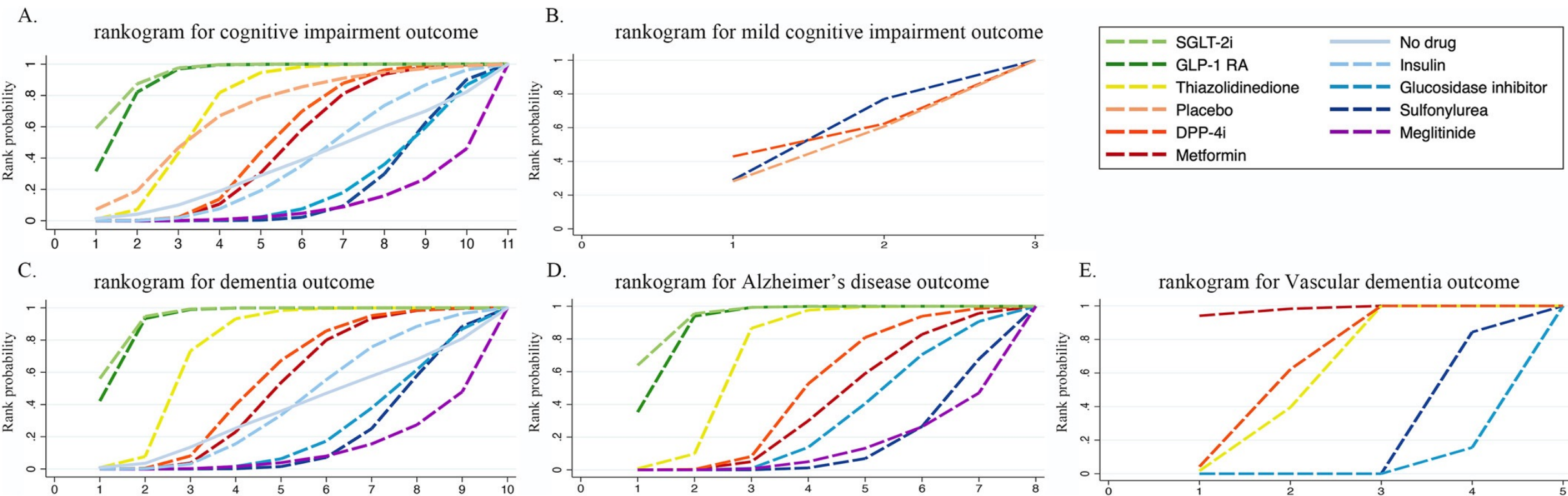
D. The relationship between hypoglycemic drugs and the risk of Alzheimer's disease.



E. The relationship between hypoglycemic drugs and the risk of vascular dementia.



Antidiabéticos y Demencia



iSGLT-2 y GLP-1RA en enfermedades neuropsiquiatricas pacientes con DM2



EASD 2024 VIRTUAL MEETING PLATFORM

Access for registered delegates to the Virtual Meeting Platform
of the 60th EASD Annual Meeting



Effect of SGLT-2i and GLP-1RA On the Outcome of Neuropsychiatric Disorders in Type 2 Diabetes Patients: Real World Evidence from a National Collaborative Database

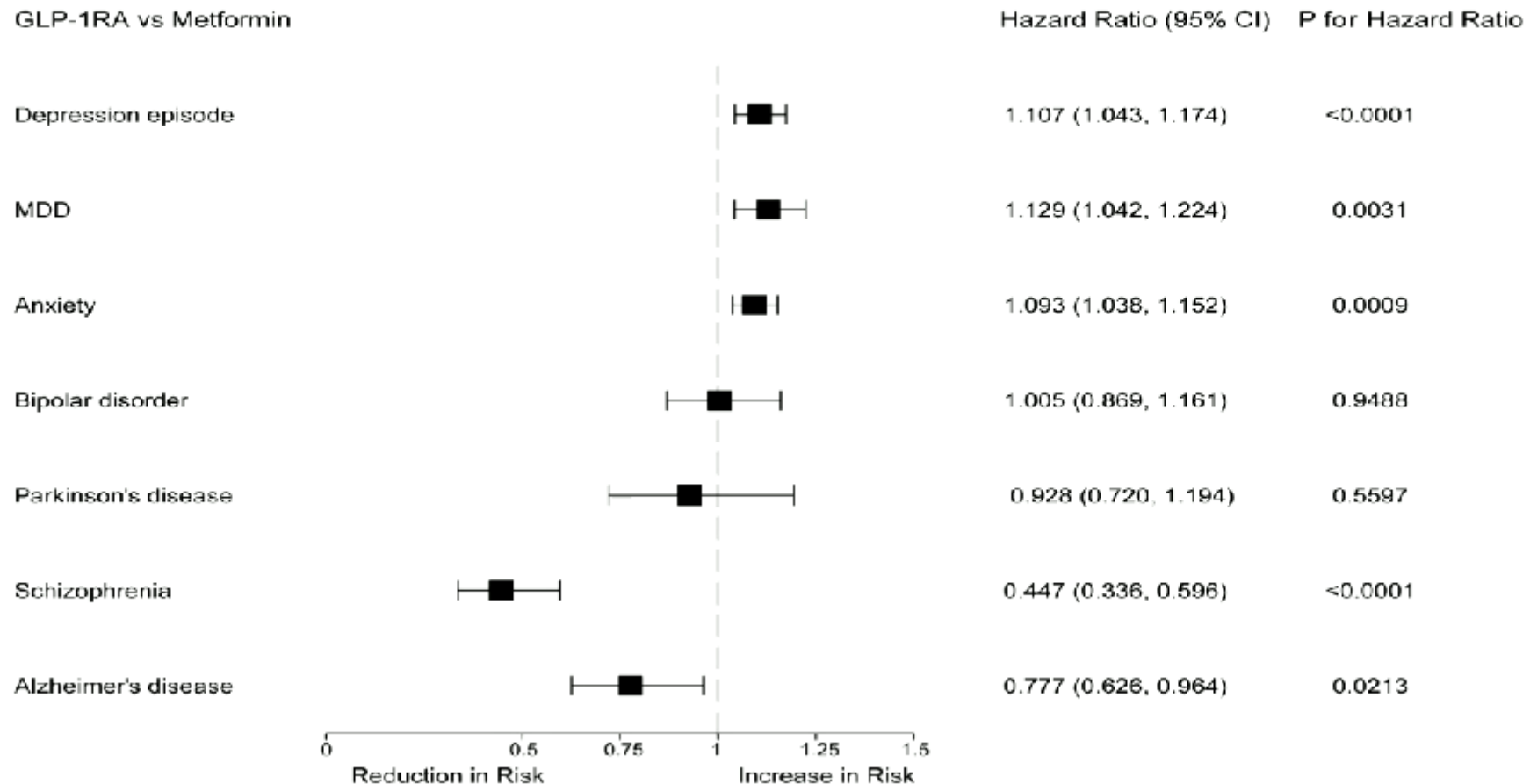
*Upstate Medical University
Zhejiang University School of Medicine*

*Xiaoxiao Song
songxi@upstate.edu
PI: Pro. Chunyu Liu*

2024-09-12

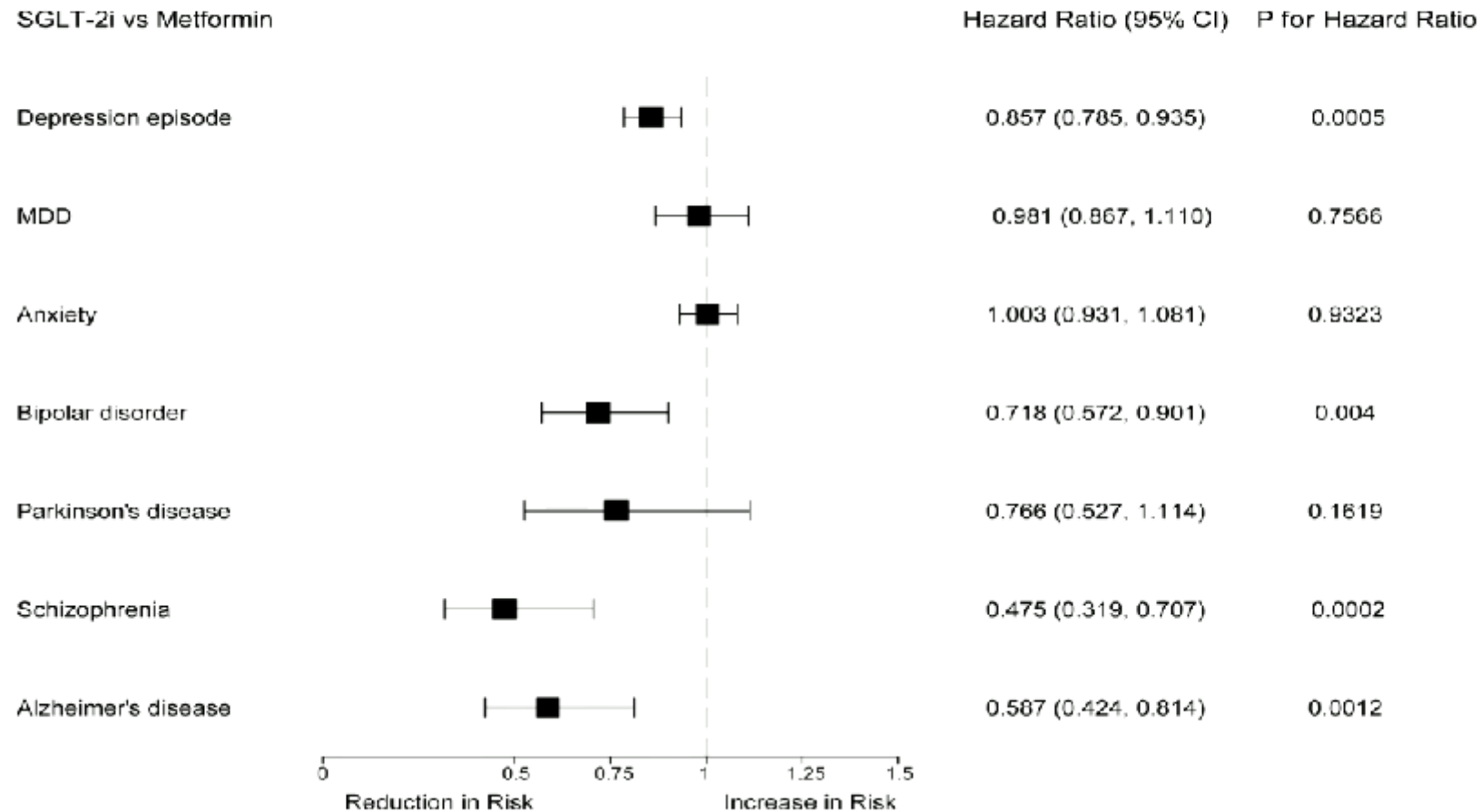
iSGLT-2 y GLP-1RA en enfermedades neuropsiquiátricas pacientes con DM2

Result 1.1: GLP-1RA vs Metformin Group in Type 2 diabetes



iSGLT-2 y GLP-1RA en enfermedades neuropsiquiátricas pacientes con DM2

Result 1.2: SGLT-2i vs Metformin Group in Type 2 diabetes



iSGLT-2 y GLP-1RA en enfermedades neuropsiquiátricas pacientes con DM2

Result 1.3: GLP-1RA vs SGLT-2i Group in Type 2 diabetes

SGLT-2i vs GLP-1RA

Hazard Ratio (95% CI) P for Hazard Ratio

Depression episode



0.788 (0.718, 0.865)

<0.0001

MDD



0.798 (0.702, 0.908)

0.0006

Anxiety



0.902 (0.833, 0.976)

0.0105

Bipolar disorder



0.643 (0.507, 0.816)

0.0002

Parkinson's disease



0.671 (0.450, 0.999)

0.0481

Schizophrenia



1.058 (0.643, 1.740)

0.8255

Alzheimer's disease



0.718 (0.500, 1.032)

0.0722

0 0.5 0.75 1 1.25 1.5
Reduction in Risk Increase in Risk

iSGLT-2 vs iDPP-4 en Riesgo de Demencia

Meta-análisis Estudio Observacionales

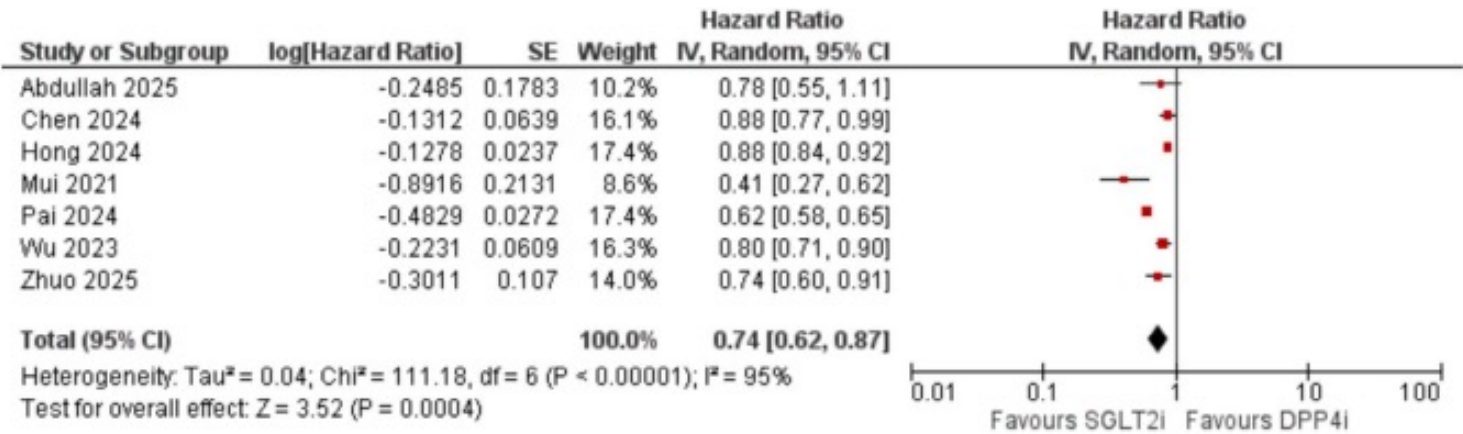


FIGURE 2 | Forest plot of the association between SGLT2 inhibitor use and risk of all-cause dementia compared to DPP-4 inhibitors.

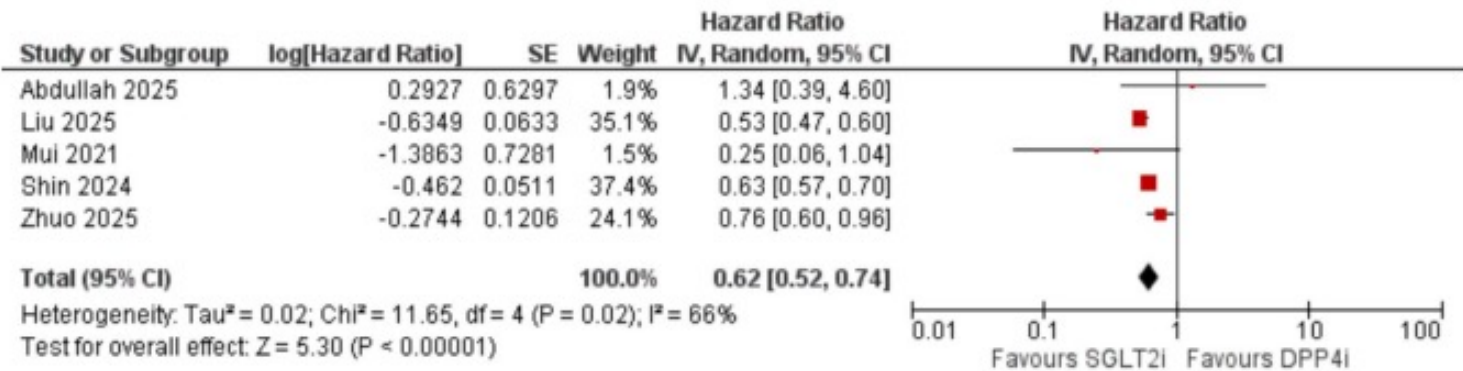


FIGURE 3 | Forest plot showing the effect of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors on the risk of Alzheimer's disease.

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and risk of dementia and parkinson's disease among patients with type 2 diabetes

- **Materials and methods:**
- 1.348.362 pacientes ≥ 40 años, DM 2
- Iniciaron antidiabéticos entre 1/9/2014 y 31/12/2019 desde National Health Insurance Service Database.
- Propensity score matching (1:1; iSGLT-2 versus otros) total 358.862 pacientes.
- Resultados primarios: incidencia de Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular y Enfermedad de Parkinson
- Duración media de seguimiento: 2 años en iSGLT-2, 3.7 años en los otros.

H. Kim^{1,2}, G. Biessels³, M. Yu^{1,4}, N. Hong^{1,2}, Y.-H. Lee^{1,5}, B.-W. Lee^{1,2}, E. Kang^{1,2}, B.-S. Cha^{1,2}, M. Lee^{1,2};

iSGLT-2 y enfermedades neurodegenerativas

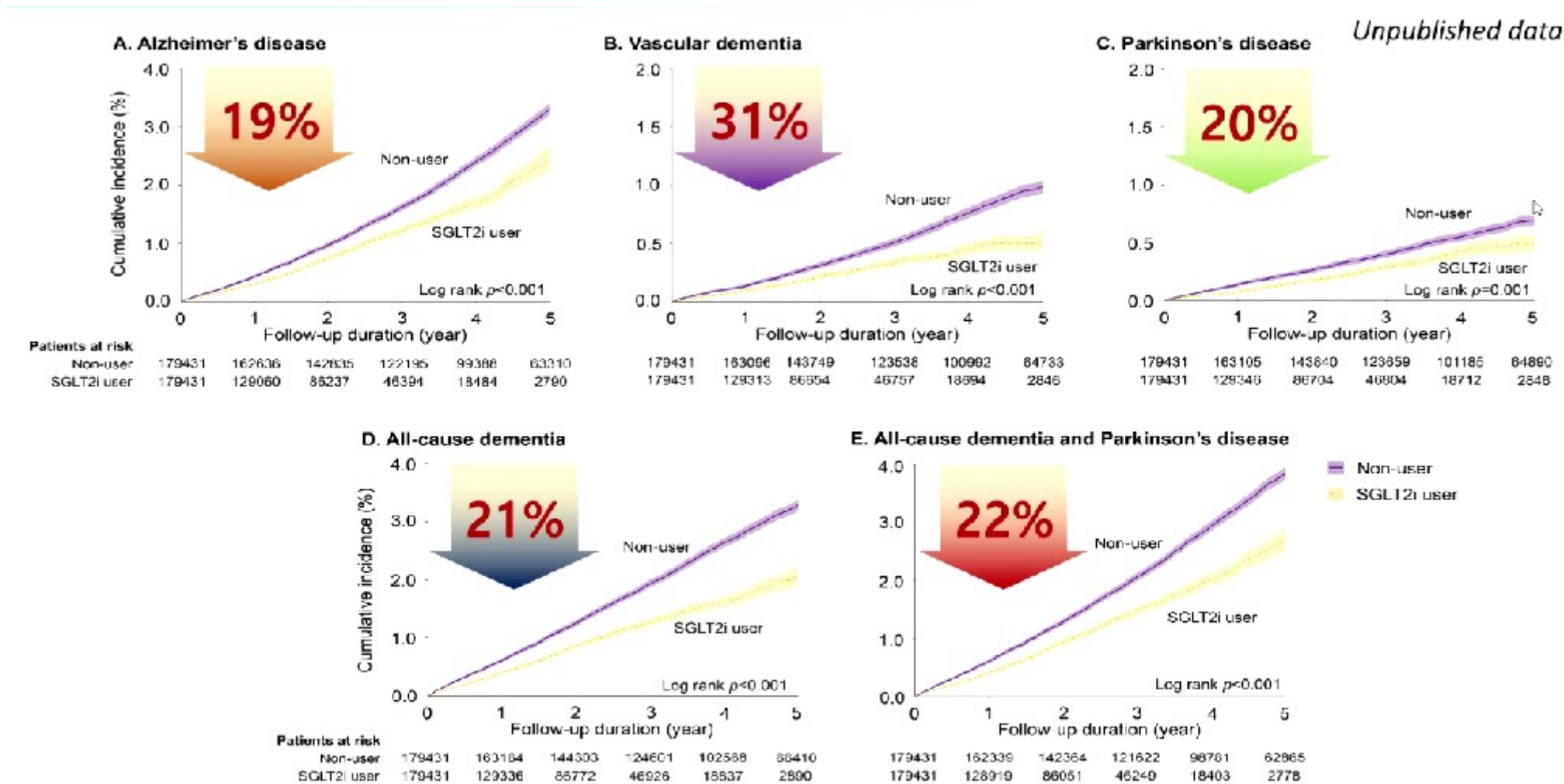


Fig 1 | Cumulative incidence of dementia and Parkinson's disease among sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) users and matched non-users

iSGLT-2 y enfermedades neurodegenerativas

Meta-analisis

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus

Study design

Systematic review and meta-analysis

 **12** Longitudinal studies

 **405,089** participants

 **55.1-80.7** years mean age

 Patients with **Diabetes**

 **Study duration**
1 month - 7.2 years

Intervention

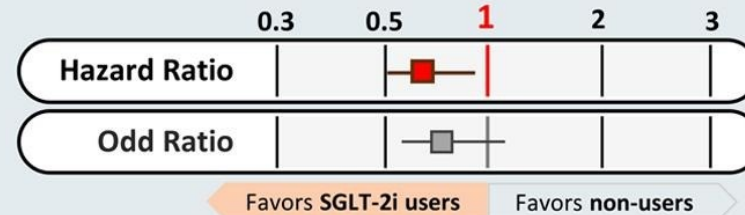
SGLT-2i users

Control

SGLT-2i non-users

Outcomes

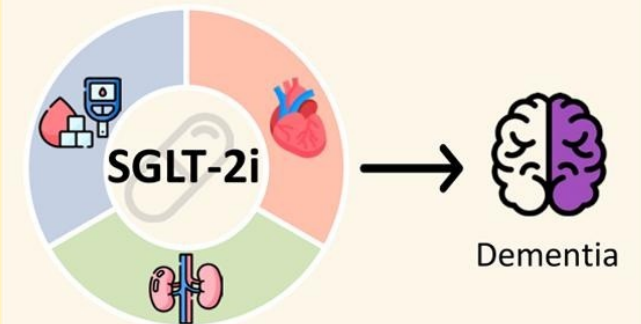
◆ Incidence of dementia



◆ Cognitive function score change



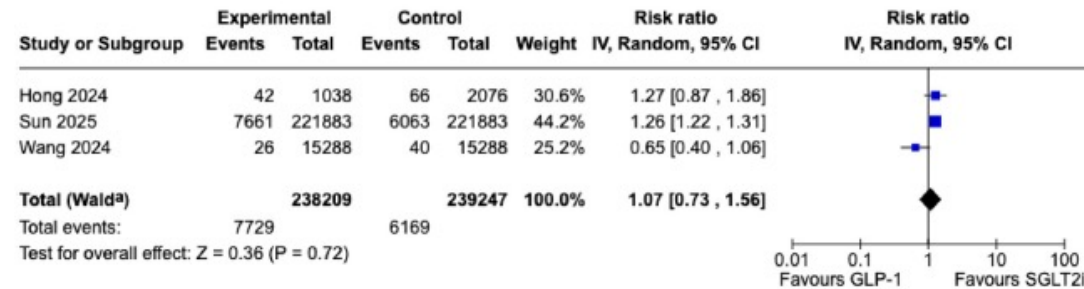
Findings



SGLT-2i could reduce dementia risk and enhance cognitive function in patients with DM.

GLP-1RA en Riesgo de Demencia

Meta-análisis Estudio Observacionales

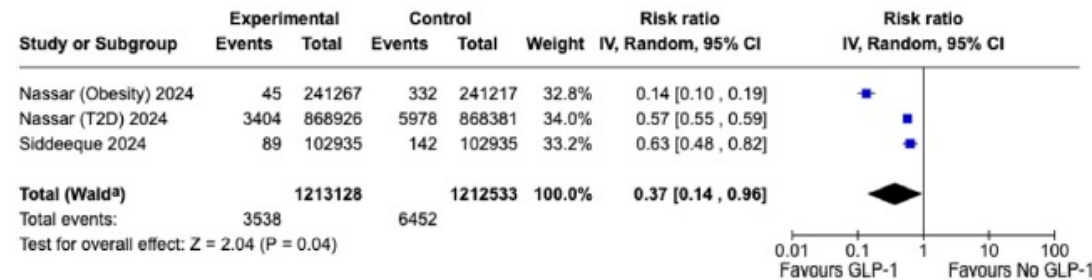


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 6(b). Alzheimer's disease, GLP-1 RA vs SGLT2i



Footnotes

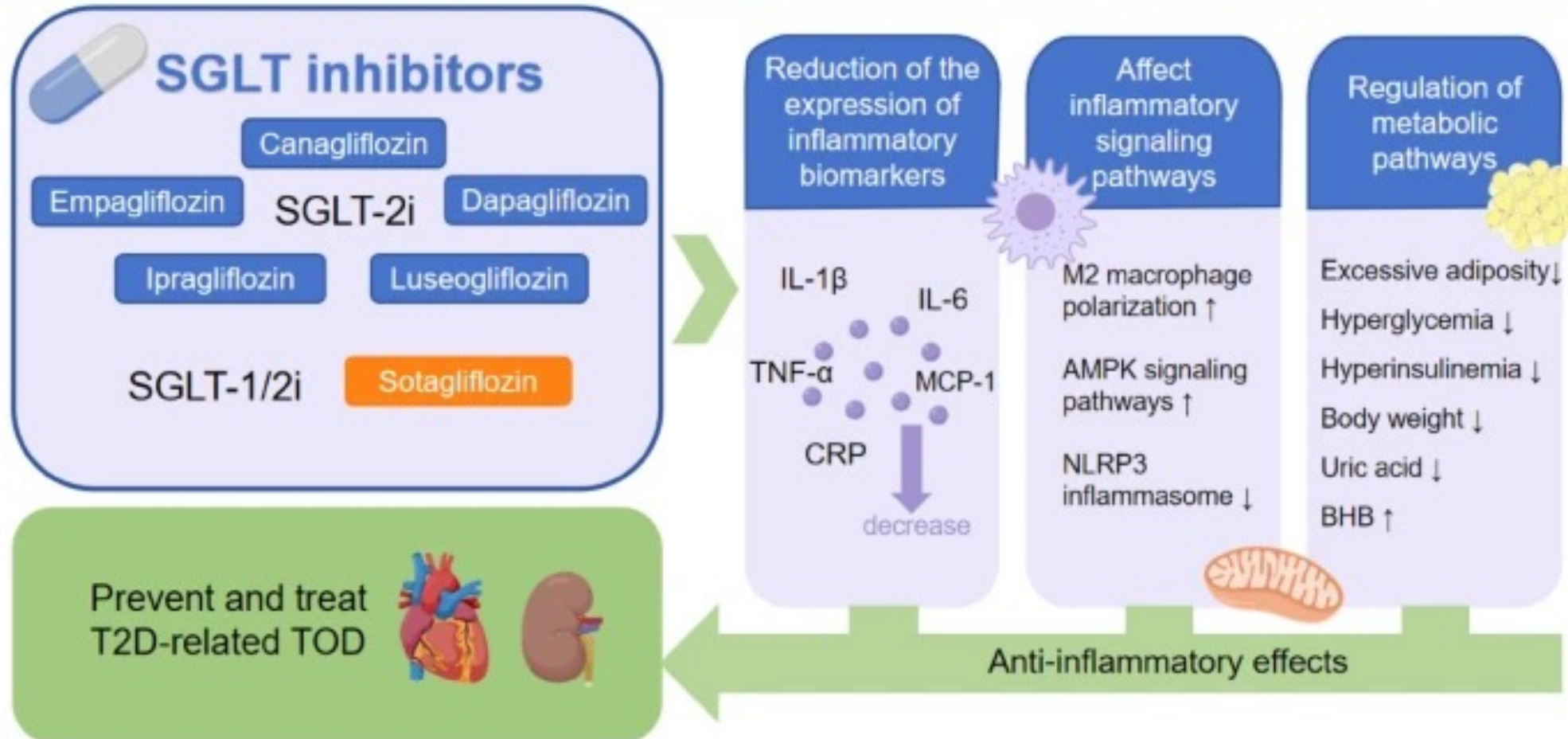
^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 6(c). Alzheimer's disease, GLP-1 RA vs no exposure

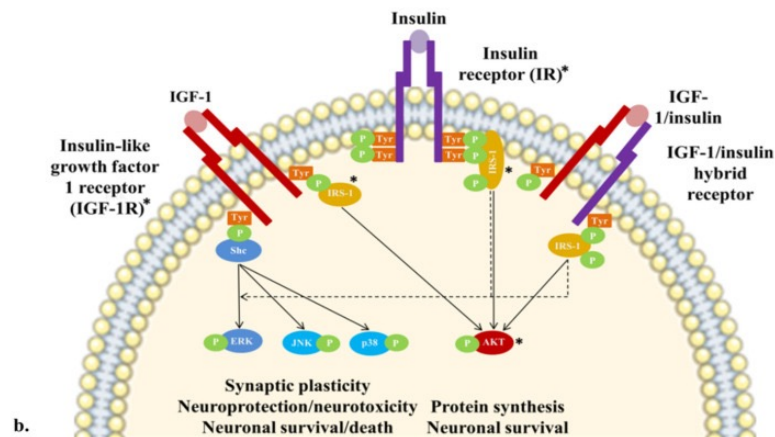
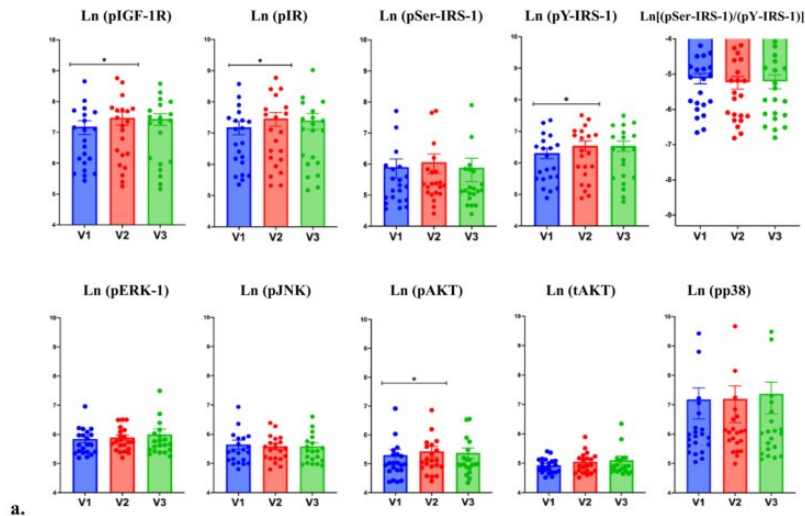
iSGLT-2 y enfermedades neurodegenerativas

Potential mechanisms of anti-inflammatory effects of SGLTis in T2D



Empagliflozin Induced Ketosis, Upregulated IGF-1/Insulin Receptors and the Canonical Insulin Signaling Pathway in Neurons, and Decreased the Excitatory Neurotransmitter Glutamate in the Brain of Non-Diabetics

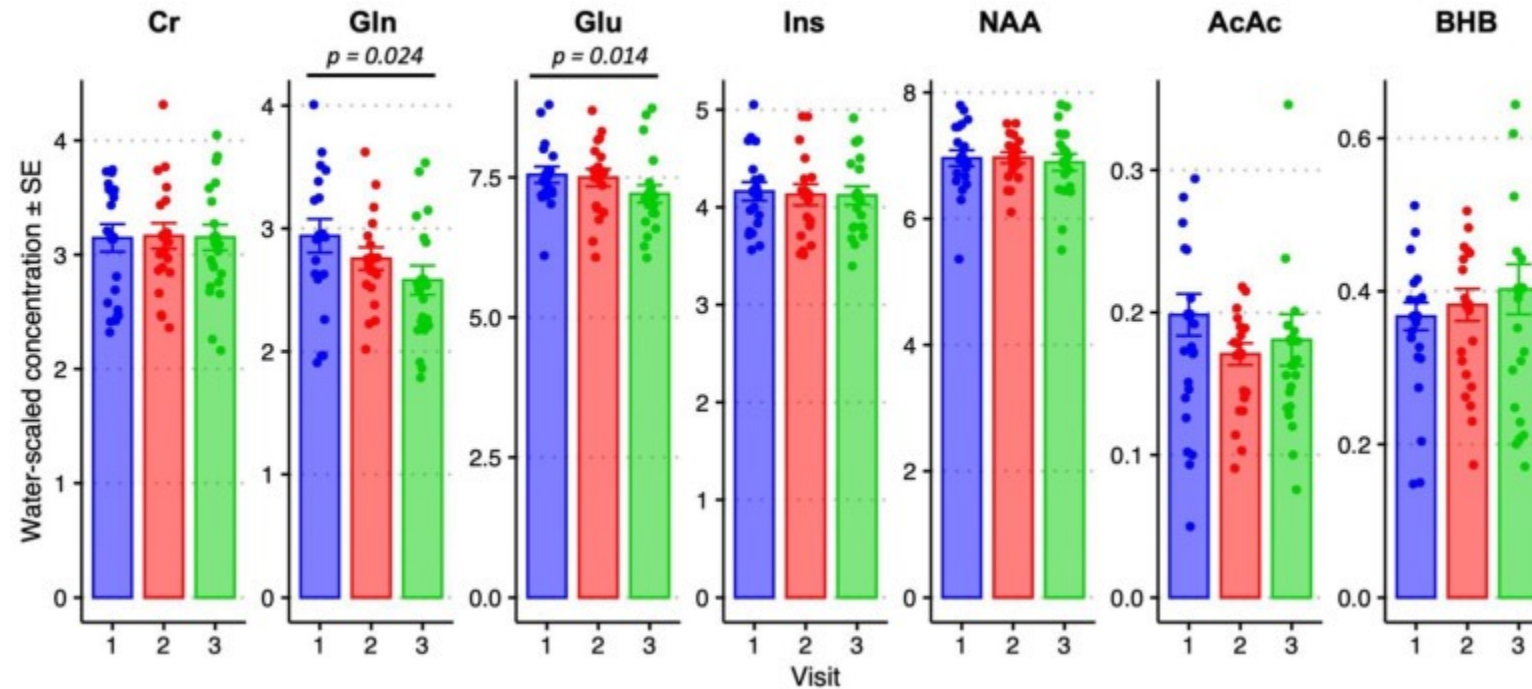
Phosphorylated mediators of insulin/IGF-1 cascades in NEVs at baseline (V1), after one (V2), and after fourteen days on empagliflozin (V3)



- Estudio prospectivo no controlado.
- 21 voluntarios sanos > 55 años
- Empagliflozina 25 mg qd por 14 días
- Estudio antes, 1 día y 14 días
- Niveles plasmáticos de glucoso, insulina, glucagon β -hidroxibutirato, IGF-1, pIGF-1R, pIR, pYIRS-1, AKT, en NEV (extracellular vesicles enriched for neuronal origin)
- Espectroscopia por resonancia magnética cerebral para medir niveles de glutamato y su precursor y otras vías metabólicas.

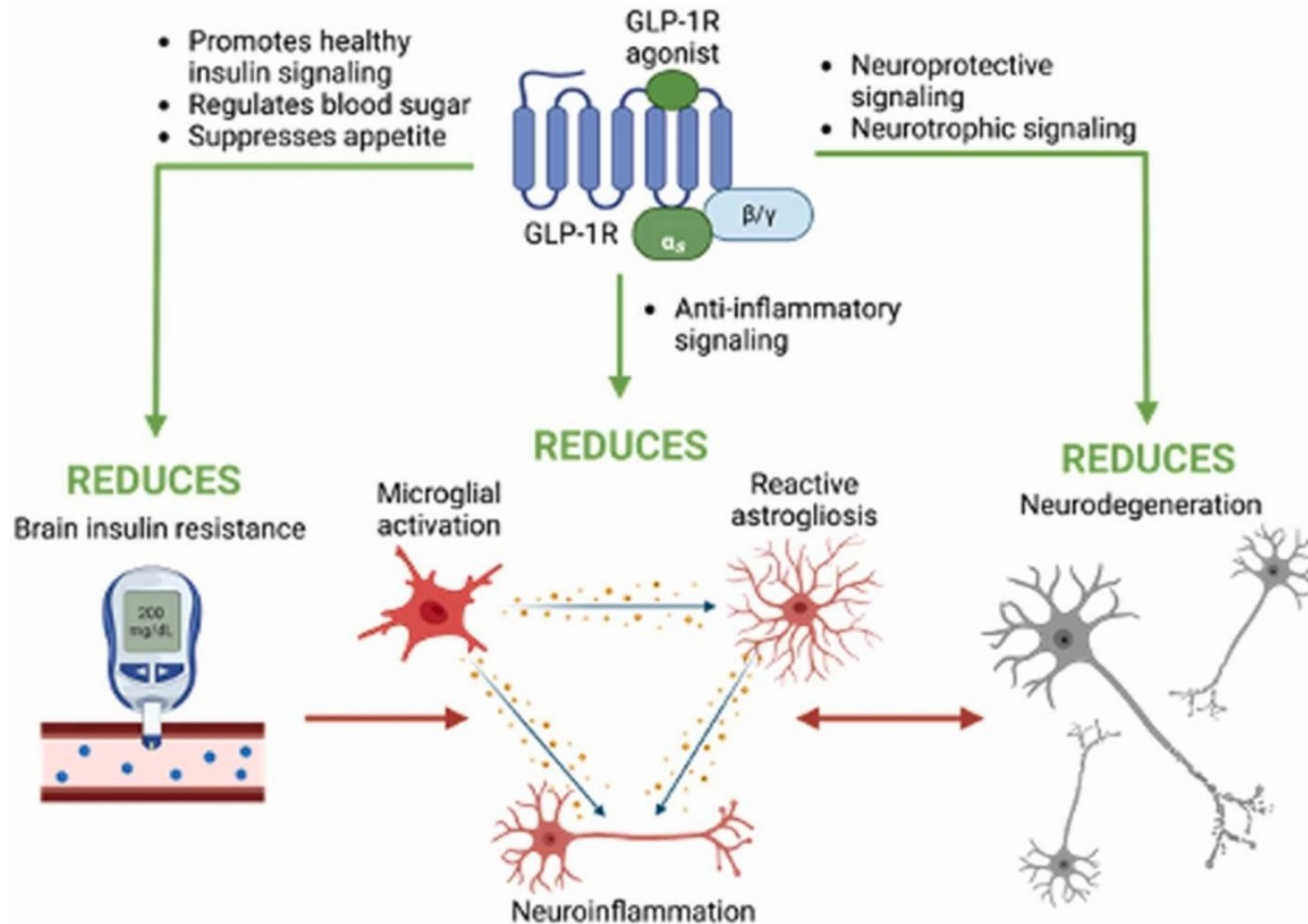
Empagliflozin Induced Ketosis, Upregulated IGF-1/Insulin Receptors and the Canonical Insulin Signaling Pathway in Neurons, and Decreased the Excitatory Neurotransmitter Glutamate in the Brain of Non-Diabetics

MRS metabolite concentrations at baseline (V1), after one (V2), and after fourteen days on empagliflozin (V3)

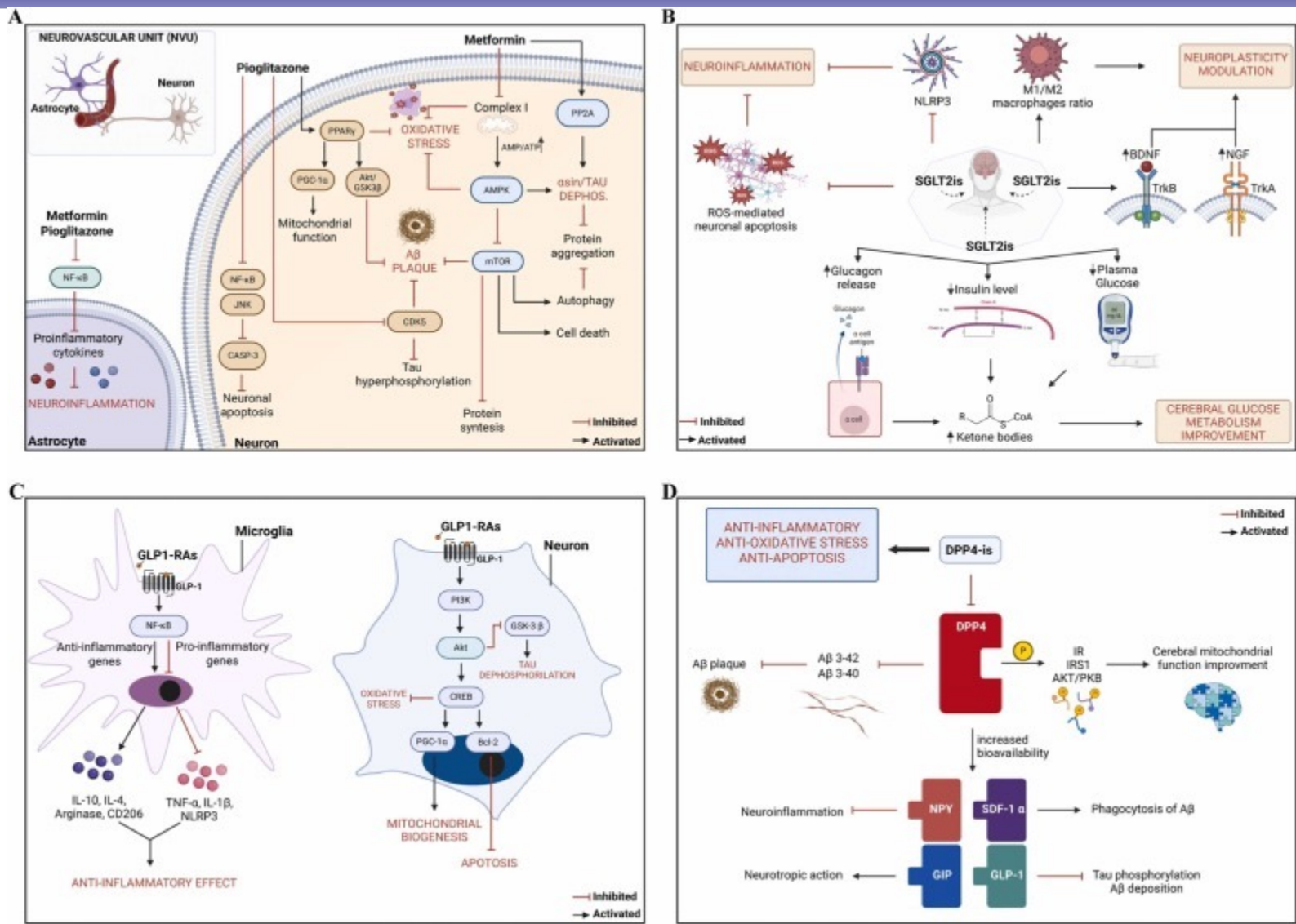


GLP-1RA y Enfermedades Neurodegenerativas

Mecanismos



Diabetes y Daño Cognitivo: Efecto de los Antidiabéticos



Antidiabéticos y Enfermedades Neurodegenerativas

Posibles Mecanismos

Clinical and Preclinical Evidence Summary of Antidiabetic Drug Classes effects on Neurobiological Mechanisms Underlying Cognitive Impairment in T2DM.

	Metformin	Pioglitazone	SGLT2is	GLP-1 RAs	DPP-4is
Neuroinflammation	✓ strong	✓ strong	✓ strong	✓ strong	✓ weak
Oxidative stress	✓ strong	✓ strong	✓ weak	✓ strong	✓ weak
Amyloid accumulation	?	✓ weak	✓ weak	✓ strong	✓ weak
Tau phosphorylation	?	✓ weak	✓ weak	✓ strong	✓ weak
Mitochondrial dysfunction	✓ strong	✓ strong	?	✓ strong	✓ weak
Autophagy	✓ weak	?	✗	✓ weak	✗
Insulin signaling defects	✓ strong	✓ strong	✓ weak	✓ strong	✓ weak
BBB integrity	✗	✓ weak	✗	✓ weak	✗
Neuroplasticity	✗	✓ weak	✓ weak	✓ weak	✗

Legend: ✓ = positive evidence; ? = conflicting evidence; ✗ = absent evidence. Assignments are based on consistency and quality of mechanistic and clinical data discussed in Sections 2 and 3.

Conclusiones

- **La Diabetes Mellitus aumenta el riesgo de demencia y deterioro cognitivo.**
- **El control glicémico por si mismo disminuye este deterioro, ya que todos los antidiabéticos muestran beneficios, siempre que no induzcan hipoglicemia.**
- **La evidencia actual muestra la superioridad de los iSGLT-2 y los GLP-1RA.**
- **Esto se basa en estudio observacionales y en hallazgos indirectos de los RCT**
- **Los mecanismos son múltiples y también directos.**
- **Nuevamente, al igual que con la salud ósea, la combinación de iSGLT-2, GLP-1RA o iDPP-4 y metformina, muestran que es el mejor tratamiento posible para nuestros pacientes.**



Muchas Gracias

Dr. Juan Patricio Valderas
Especialista en Diabetes y Nutrición
Unidad de Diabetes Hospital Félix Bulnes
Universidad de Antofagasta
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes
Sociedad Chilena de Diabetología
Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica