

Diabete mellito di tipo 2 e metabolismo osseo: dalla clinica alla fisiopatologia

Luca D'Onofrio, Riccardo De Fata, Annalisa Zurru, Raffaella Buzzetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104a>

INTRODUZIONE

Secondo gli ultimi dati riportati negli Atlanti della *International Diabetes Federation* (IDF), 111 milioni di persone anziane (over 65) nel mondo sono affette da diabete mellito, e si stima che questo numero salirà a 276 milioni nel 2045. Queste proiezioni sono particolarmente preoccupanti perché con l'aumentare del numero di persone anziane affette da diabete mellito non solo aumenterà il fardello delle classiche complicanze croniche micro- e macro-vascolari (1), ma ci si aspetta anche che il diabete mellito possa accelerare la patogenesi delle malattie dell'invecchiamento. Tra queste, negli ultimi anni una sempre maggiore attenzione si è posta verso la correlazione tra osteoporosi, aumentato rischio di fratture da fragilità e diabete mellito (2).

In particolare, questa rassegna si concentrerà sulla relazione tra diabete mellito di tipo 2 (DMT2), metabolismo osseo e aumentato rischio di frattura. Saranno prima riassunte le maggiori evidenze cliniche inerenti al rischio di frattura dei soggetti con DMT2, e poi saranno trattati i meccanismi fisiopatologici alla base di questa emergente complicanza del DMT2.

RISCHIO DI FRATTURA E CARATTERISTICHE DEL TESSUTO OSSEO NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Diabete mellito di tipo 2 e rischio di frattura

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti affetti da DMT2, a parità di densità minerale ossea (BMD), presentano un aumentato rischio di frattura, come dimostrato da numerosi studi. Uno studio prospettico condotto in donne di età maggiore di 65 anni arruolate negli USA (*Study of Osteoporotic Fractures*), ha osservato che il rischio di fratture non vertebrali era più elevato nelle donne con DMT2 in modelli corretti per età (RR: 1.22; 1.06-1.41) (3). Anche lo studio prospettico *Health, Ageing, and Body Composition Study*, condotto sempre negli USA in uomini e donne tra i 70 e i 79 anni di età, ha riportato che il DMT2 era associato ad un aumento del rischio di fratture del 64% rispetto ai controlli, anche in modelli corretti per la BMD (4). Altro studio condotto negli USA, il *Women's Health Initiative Observational Study*, ha analizzato i dati di un gruppo di circa 90.000 donne in post-menopausa, riportando che i soggetti con DMT2 avevano un rischio di fratture aumentato del 20% rispetto alle donne senza diabete, nonostante una BMD di base più alta rispetto ai controlli (5). Infine, due grandi metanalisi hanno riassunto le evidenze pubblicate negli ultimi due decenni, mostrando un rischio fino a tre volte maggiore di fratture, in base al sito scheletrico, nei pazienti affetti da DMT2 (6-7). Una revisione sistematica di 16 studi osservazionali europei

e statunitensi, ha mostrato, in entrambi i sessi, un rischio di frattura del femore tre volte maggiore nel DMT2 (7), dato successivamente confermato anche nella popolazione asiatica (8-9).

Per quanto riguarda, nello specifico, il rischio di frattura vertebrale, i dati raccolti nel *Women's Health Initiative Observational Study* hanno evidenziato un aumento del rischio di frattura vertebrale nelle donne con DMT2, con un rischio relativo (RR) di 1,2% (95% CI, 1,1 a 1,3) (5). Anche nel Malmö Preventive Project, studio condotto su una vasta popolazione svedese, è emerso che le donne con DMT2 avevano un rischio di fratture vertebrali aumentato più di tre volte (RR: 3,56, 1,75-7,23; $p=0.001$) rispetto a soggetti senza diabete (10). Relativamente alla popolazione asiatica, uno studio condotto in una coorte di uomini giapponesi con DMT2, di età pari o superiore ai 50 anni, ha mostrato un "Odds Ratio" (OR) pari a 4,73 (95% CI, 2,19-10,2) per le fratture vertebrali dopo correzione per età, BMI e BMD della colonna lombare (11). Recentemente due metanalisi hanno confermato questo dato. La prima, ha raccolto i dati di 8 studi e ha mostrato un rischio raddoppiato di fratture vertebrali, in particolare con un RR di 2,70 (95% CI, 1,34-5,43) per gli uomini e di 1,93 (95% CI, 1,18-3,13) per le donne (12). Una seconda metanalisi condotta invece su 15 studi, comprendente più di 850.000 individui affetti da DMT2 ha rilevato un aumento dell'incidenza delle fratture vertebrali, anche se meno marcata rispetto agli studi precedenti (OR: 1,35; 95% CI, 1,24-1,44) (13). Al contrario, altri studi, condotti su popolazioni occidentali, non hanno confermato l'associazione tra DMT2 e fratture vertebrali tra questi ricordiamo lo *Study of Osteoporotic Fractures* condotto in donne anziane (3), lo studio *Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study* condotto in anziani di sesso maschile e il *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* condotto anch'esso in uomini e donne di età superiore ai 50 anni (14).

Anche i dati riguardanti l'associazione tra DMT2 e fratture non vertebrali e non femorali, sono ad oggi meno consistenti. Se alcuni studi hanno infatti suggerito un'associazione tra diabete e fratture del polso (15), dell'avambraccio (5, 16) e del piede (3, 5), successive metanalisi sembrano non confermare del tutto tali associazioni (6-7).

In generale, sulla base dei dati ad oggi disponibili in letteratura, si può concludere che gli individui affetti da DMT2 sembrano essere esposti ad un maggior rischio di

frattura, variabile in base al sito fratturativo. I dati contrastanti relativi alle fratture vertebrali possono essere attribuiti alle differenze nel disegno degli studi, alle caratteristiche delle popolazioni arruolate e soprattutto al metodo di definizione delle fratture.

Marcatori di turnover osseo nel diabete mellito di tipo 2

Per comprendere i meccanismi fisiopatologici del danno osseo nel diabete, numerosi studi hanno indagato i livelli dei biomarcatori ossei in soggetti con DMT2.

La metanalisi pubblicata nel 2014 da Starup-Linde e coll., ha rilevato che nei pazienti con diabete, rispetto ai controlli sani, i livelli di osteocalcina (OC), un marcatore di formazione ossea, e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX), marcatore di riassorbimento osseo, erano entrambi diminuiti (17). Anche un altro marcatore di formazione ossea, la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), è risultata significativamente diminuita nei pazienti con DMT2 rispetto ai controlli (18).

Un'altra metanalisi condotta da Hygum et al., ha evidenziato che non solo CTX e OC, ma anche il pro-peptide amino-terminale del procollagene tipo 1 (P1NP) era ridotto nei pazienti con DMT2, mentre l'osteoprotegerina (OPG) e la sclerostina erano aumentate (18).

In particolare, le correlazioni tra sclerostina e alcune caratteristiche peculiari della sindrome metabolica (19), hanno permesso di individuare il ruolo preminente di quest'ultima nel metabolismo osseo nei soggetti affetti da DMT2.

Infine, è da considerare anche il ruolo della fosfatasi alcalina ossea. Tale enzima, coinvolto nei processi di mineralizzazione dell'osso, è risultato essere normale o aumentato in alcuni studi, suggerendo un processo di aumentata mineralizzazione della matrice ossea. Questo riscontro giustifica il paradosso di una bassa resistenza ossea a fronte di un aumentata BMD negli individui con DMT2 (20). Tali risultati suggeriscono uno stato di basso turnover osseo nei soggetti con DMT2, confermato da ulteriori prove di analisi isto-morfometriche ossee. È stato osservato nei pazienti con DMT2 un numero ridotto e una forma più immatura delle cellule "osteoblasto-geniche" circolanti, tale dato era inoltre correlato ad una riduzione dell'espressione di Runx2, il principale regolatore della formazione degli osteoblasti (21).

In conclusione, nel DMT2 sembra essere presente un'osteopatia con basso turnover osseo, come suggerito dalla

riduzione dei marcatori di formazione e riassorbimento osseo e dai risultati istomorfometrici.

Densità minerale ossea nel diabete mellito di tipo 2

Le evidenze cliniche suggeriscono una consolidata associazione tra aumentato rischio di frattura e presenza di DMT2. Questa associazione sembra essere presente indipendentemente dai valori di BMD, come anche suggerito da un confronto dei dati raccolti in pazienti affetti da DMT2 rispetto ai pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DM1).

Vestergaard e coll. hanno riportato un aumento del rischio di frattura sia tra i pazienti affetti da DM1 che tra quelli affetti da DMT2. Tuttavia, mentre i pazienti con DM1 mostravano un ridotto Z-score della BMD nella colonna vertebrale e nel femore, i pazienti con DMT2 presentavano un aumento della BMD negli analoghi siti (6), confermando che il DMT2 è caratterizzato da un aumentato rischio di fratture nonostante una BMD da normale ad elevata, sia a livello femorale che a livello della colonna vertebrale (22). Inoltre, a parità di rischio fratturativo è stato riportato un valore più alto del 4-5% di BMD nei pazienti con DMT2 rispetto ai controlli (6). Tale caratteristica non differisce in base al sesso (22-23) ed è valida anche considerando diversi gruppi etnici (23-25).

Per spiegare la discrepanza tra rischio fratturativo e BMD nel DMT2, occorre ricordare che la BMD non tiene conto dei cambiamenti dimensionali dell'osso né permette di discriminare tra osso corticale e osso trabecolare. Per valutare la microarchitettura ossea, è possibile utilizzare altre tecniche di *imaging*, in particolare la tomografia computerizzata quantitativa (QCT), una tecnica di immagini in 3D, o la sua versione ad alta risoluzione (HR-pQCT), che permette la valutazione della BMD volumetrica (vBMD) e prende in considerazione i compartimenti ossei trabecolari e corticali. Utilizzando la QCT in uomini con DMT2, è stato dimostrato che nelle regioni trabecolari una maggiore densità del tessuto osseo compensa la minore superficie ossea (26) e valori più elevati di vBMD sono associati a un minore rischio di fratture vertebrali (27). Burghardt e coll. hanno osservato un deficit di osso corticale tra le donne in post-menopausa con DMT2 (28). Inoltre, sono stati riscontrati risultati analoghi che hanno mostrato una minore densità corticale, una peggiore microarchitettura corticale e una maggiore porosità corticale in donne afroamericane in post-menopausa con

DMT2 (29) e in donne in post-menopausa affette da DMT2 con fratture da fragilità (30). La vBMD corticale più bassa e la porosità corticale più alta sono state confermate anche in un'ampia coorte di pazienti con DMT2 del Framingham Study, indipendentemente dal sesso e dallo stato di obesità, tali parametri erano maggiormente ridotti nei pazienti con una storia di precedenti fratture (31). Recentemente, un vasto studio prospettico del *Bone Microarchitecture International Consortium* (BoMIC), ha dimostrato che i parametri HR-pQCT hanno migliorato la previsione di frattura ossea rispetto alla DEXA e al *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) (32). Pritchard e colleghi, utilizzando la risonanza magnetica, hanno osservato una maggiore porosità corticale e "fori" più grandi all'interno del tessuto osseo trabecolare nei pazienti con DMT2 rispetto ai soggetti senza diabete (33-34).

In sintesi, la microarchitettura ossea alterata e l'aumento della porosità ossea potrebbero essere responsabili dell'aumento del rischio di frattura nei pazienti con DMT2, come dimostrato da diversi studi condotti con diverse tecniche di imaging. Inoltre, ulteriori studi sono necessari per convalidare l'utilizzo della HR-pQCT nella pratica clinica, stabilendo valori di riferimento e valori soglia per il rischio di frattura.

Resistenza ossea nel diabete mellito di tipo 2

Le alterazioni nella microarchitettura e della porosità dell'osso contribuiscono alla compromissione della resistenza ossea in pazienti con DMT2. Infatti, pazienti anziani affetti da DMT2 hanno mostrato una minore resistenza alla compressione e alla flessione in corrispondenza dell'osso corticale a livello del radio e della tibia (26). Studiando i campioni ossei di femore prossimale, Karim et al. hanno riscontrato alterate proprietà biomeccaniche dell'osso corticale in pazienti con DMT2, a sostegno dei risultati che evidenziano una minore resistenza del tessuto osseo nel DMT2 (35). Recentemente, è stata sviluppata una nuova tecnica chiamata "*microindentation*", che è in grado di testare direttamente le proprietà del tessuto osseo *in vivo*, producendo microfratture a livello metafisario sulla superficie anteriore della tibia e quindi fornendo una misura della resistenza ossea utilizzando l'indice di resistenza del materiale osseo o BMSi (36). I primi ad osservare una riduzione significativa del BMSi in pazienti con DMT2 sono stati Farr e coll., in 30 donne in post-menopausa con una durata della malattia di più

di 10 anni (36). Inoltre, i livelli di HbA_{1c} erano negativamente correlati alla BMSi (36). Questi risultati sono stati confermati anche in donne anziane, di età compresa tra 57 e 80 anni, in uno studio di popolazione condotto a Göteborg, riportando un BMSi inferiore nelle donne con DMT2 rispetto ai controlli (37).

In conclusione, le evidenze fin qui raccolte suggeriscono che una scarsa qualità ossea diminuisce la resistenza ossea e potrebbe condurre ad un aumento della fragilità ossea nei pazienti con DMT2.

METABOLISMO OSSEO E DIABETE MELLITO DI TIPO 2: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E FATTORI DI RISCHIO

Ruolo di obesità ed infiammazione di basso grado

Fino a pochi anni fa, era ampiamente accettato che l'obesità fosse un fattore protettivo in relazione al metabolismo osseo (38), assunto che è stato di recente messo in discussione.

L'obesità determina un maggiore carico meccanico (positivo per la BMD) ma anche una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie che possono causare fragilità scheletrica.

Gli osteoblasti e gli adipociti condividono gli stessi precursori cellulari, poiché hanno origine da una comune cellula staminale mesenchimale (MSC), ma seguono vie di differenziazione differenti. La via di segnalazione Wnt/ β -catenina stimola la differenziazione dell'osteoblasta, mentre il recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR- γ) induce l'adipogenesi. L'espressione dell'mRNA di PPAR- γ nel tessuto adiposo è aumentata durante l'obesità e l'aumentato livello di PPAR- γ può essere coinvolto nella ridotta formazione ossea (39).

Non tutti i depositi di grasso sono uguali: il tessuto adiposo viscerale è associato all'infiammazione cronica e alla produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF α), rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo. Il tessuto adiposo viscerale è coinvolto nello sviluppo della sindrome metabolica e del diabete, e prove crescenti sottolineano che quest'ultimo è responsabile di un'associazione negativa con BMD (40). Inoltre, IL-6 e TNF α promuovono il riassorbimento osseo, stimolando l'attività degli osteoclasti attraverso l'up-regolazione della via RANKL/RANK/OPG (41).

Tuttavia, i dati sulla correlazione tra IL-6 e metabolismo osseo sono contrastanti. Da un lato l'IL-6 è stata collegata ad un aumento del riassorbimento osseo, aumentando l'osteoclastogenesi, ed è stato suggerito che l'IL-6 sierica e il polimorfismo genico dell'IL-6 possano avere un ruolo nella riduzione della BMD (42). D'altra parte, è stato osservato che IL-6 può anche stimolare la differenziazione dei progenitori mesenchimali verso gli osteoblasti con un effetto positivo sulla formazione ossea in condizioni di maggiore turnover osseo (43).

Dati contrastanti sono stati anche raccolti circa il ruolo delle adipochine sul metabolismo osseo, in particolare di adiponectina, leptina e grelina.

L'adiponectina è ridotta nei soggetti obesi (44). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'attività dell'adiponectina promuove l'osteoblastogenesi e inibisce la formazione degli osteoclasti (45). Essendo l'adiponectina un ormone insulino-sensibilizzante, una riduzione dei suoi livelli porterebbe ad una diminuzione dell'effetto anabolico dell'insulina, con un ruolo dannoso nella crescita ossea (46).

La leptina è prodotta dalle cellule adipose e il suo ruolo principale è quello di sopprimere l'appetito. L'obesità porta ad una riduzione della sensibilità alla leptina, con conseguente aumento dei livelli nei soggetti obesi. La leptina mostra un effetto anabolico diretto sugli osteoblasti e sembra prevenire la differenziazione degli osteoclasti aumentando i livelli di OPG (47). Nella maggior parte degli studi la leptina è stata correlata positivamente alla BMD, anche se questa associazione talvolta non è indipendente dalla massa grassa (47). Inoltre, è stato osservato che la somministrazione di leptina in soggetti obesi, oltre alla riduzione del peso, determinava anche un effetto protettivo sulla densità ossea e un aumento della massa ossea, suggerendo un effetto anabolico sull'osso (47). Infine, livelli ridotti di leptina sono stati trovati anche in soggetti con fratture ossee (48).

La grelina è un ormone prodotto nel tratto gastrointestinale e agisce principalmente a livello ipotalamico regolando l'appetito con un'azione inversa rispetto alla leptina. La grelina sarebbe anche coinvolta nel metabolismo osseo, modulando la formazione ossea, agendo sulla differenziazione e la funzione degli osteoblasti (49). Uno studio mostra una associazione positiva con la BMD trabecolare nelle donne in post-menopausa, ma non con la BMD totale o corticale (50), anche se successive anali-

si non hanno confermato alcuna relazione tra grelina e BMD (51, 52).

Sul versante ormonale, l'obesità si correla con bassi livelli di vitamina D (53). Data la natura liposolubile di questo ormone, questo potrebbe riflettere probabilmente un effetto di diluizione volumetrica.

L'obesità è inoltre correlata all'ipogonadismo in un circolo vizioso, in cui una condizione è potenzialmente causa dell'altra (54). Mentre le basse concentrazioni di testosterone totale circolante nell'obesità modesta riflettono principalmente le ridotte concentrazioni di SHBG (globulina legante l'ormone sessuale), l'obesità più marcata può portare a una vera soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare (HPT) (55). Questo a sua volta si riflette sull'osso, dato il ruolo cruciale che gli ormoni gonadici svolgono nella formazione ossea (56).

Infine, se da un lato l'aumentata espressione dell'enzima aromatasi osservato nei soggetti obesi (57) ha contribuito a spiegare l'iniziale presunto effetto protettivo dell'obesità sul metabolismo osseo suggerito dai valori di BMD, di recente è stato osservato che nelle donne obese i livelli dei recettori alfa degli estrogeni ($ER\alpha$), che correlano con l'attività mitocondriale degli adipociti, sono ridotti (58-59), facendo ipotizzare una riduzione della funzionalità estrogenica anche sul metabolismo osseo.

Ruolo dell'iperinsulinemia e dell'insulino-resistenza

Il DMT2 è caratterizzato da iperinsulinemia e insulino-resistenza, considerati i tratti distintivi della malattia. Come detto in precedenza, l'aumento della BMD nei pazienti DMT2 è correlato all'aumento del BMI, ma tale correlazione potrebbe essere spiegata in parte anche dagli alti livelli di insulina osservati in questi pazienti.

Studi trasversali hanno dimostrato che esiste una correlazione positiva tra insulina e BMD (60), come suggerito dall'associazione di alti livelli di BMD nella maggior parte delle condizioni cliniche caratterizzate da iperinsulinemia, quali ad esempio la sindrome metabolica (61).

D'altra parte la resistenza all'insulina potrebbe giocare un ruolo rilevante nel deterioramento osseo nel DMT2. È stato osservato come l'alterazione della risposta all'insulina negli osteoblasti possa avere un impatto negativo sulla massa e sulla qualità dell'osso, aumentando la porosità corticale, e che la resistenza all'insulina possa ampliare tali alterazioni (62-63). A supporto di tale ruolo, uno studio condotto in persone con valori di glicemia

nella norma ha mostrato come la sensibilità all'insulina correli con valori maggiori di BMD, indipendentemente da e dopo aggiustamento per BMI (64). Questa evidenza è supportata anche dai dati ottenuti da un'ampia coorte di più di 3.000 uomini coreani di età ≥ 20 anni, nei quali l'insulino-resistenza (valutata dall'HOMA-IR) e i livelli di insulina plasmatica a digiuno erano negativamente correlati con la BMD (65).

Studi epidemiologici hanno tuttavia riportato dati contrastanti a tal proposito, suggerendo anche un effetto di protezione (15) o un effetto neutro (66) dell'insulino-resistenza sul rischio di frattura. Inoltre, lo studio di coorte prospettico *Health, Aging and Body Composition* condotto in adulti anziani senza diabete ha rilevato come una maggiore resistenza all'insulina sia associata ad una maggiore BMD; nello stesso studio non è stata trovata alcuna associazione con l'incremento o il rischio di frattura dopo correzione per BMI e per BMD (67).

In conclusione, sebbene insulino-resistenza ed iperinsulinemia siano caratteristiche proprie del DMT2, non sono state ottenute evidenze definitive sul loro ruolo nel metabolismo osseo ed ulteriori studi prospettici sono necessari per valutare a fondo questa relazione.

Ruolo della glucotossicità

Effetto dell'iperglicemia su formazione e riassorbimento osseo

Osteoblasti. L'iperglicemia sembra svolgere un effetto negativo sulle cellule MSC e sulle cellule stromali del midollo osseo (BMSC), riducendone vitalità e capacità replicativa (68), influenzando il processo differenziativo verso l'adipogenesi, attraverso l'attivazione del PPAR γ e l'aumento dell'espressione della ciclina D3 (69). Altri meccanismi coinvolti potrebbero essere dovuti all'alterazione della via PI3K/Akt, responsabile della formazione ossea, causato dall'aumentata produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), determinata dall'iperglicemia (25), e della via WNT/ β -catenina, anch'essa ridotta (70). Questi dati sembrano essere associati a un'iperglicemia cronica piuttosto che a quella acuta.

Osteociti. Queste cellule sono le principali produttrici nell'osso di sclerostina, che inibisce la via metabolica del WNT, uno dei più importanti regolatori della formazione ossea (71). Risultati preclinici mostrano un aumento dei livelli di sclerostina nelle cellule MLO-Y4 dopo l'esposizione in vitro a iperglicemia, AGEs (72), ROS e TNF α (73).

Come mostrato in precedenza, è stato evidenziato come la sclerostina sia aumentata nei pazienti con diabete mellito (74).

Osteocalsti. Il diabete e l'iperglicemia potrebbero influenzare il metabolismo osseo favorendo l'attività osteoclastica. Studi in modelli animali di DMT2, hanno riportato un aumento della funzione degli osteoclasti supportato da un'elevata attività di TRAP e della catepsina K (75), aumentati livelli di RANKL e una diminuzione del livello di OPG (76). Tuttavia, un piccolo numero di studi mostra un'alterata mineralizzazione ossea (77) e una riduzione della BMD (78), senza alcuna differenza significativa nella funzione degli osteoclasti rispetto ai controlli (77). Recentemente, Cai e coll. hanno osservato che concentrazioni elevate di glucosio, sopprimendo la segnalazione AMPK/mTOR/ULK1, riducono il processo di autofagia degli osteoclasti, con un significativo impatto sulla formazione e sulla funzione degli stessi (79).

AGE e "collagenopatia diabetica"

L'elasticità, la resistenza e la forza dell'osso sono strettamente dipendenti dal tipo di legami crociati tra le molecole di collagene adiacenti, mentre la componente minerale della matrice ossea fornisce la rigidità al tessuto (25). L'iperglicemia presente nel DMT2 potrebbe avere un effetto negativo diminuendo l'attività della lisil-ossidasi (LOX), responsabile della prevenzione dell'eccessivo accumulo di cross-link enzimatici nel processo fisiologico di mineralizzazione (25). I prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) sono il risultato di una catena di reazioni chimiche iniziata con la glicazione delle proteine, tali composti sono elevati nei soggetti con DMT2, in particolare a livello dell'osso corticale (35).

La formazione di AGEs all'interno delle fibre di collagene potrebbe influenzarne negativamente le proprietà meccaniche, contribuendo ad aumentare la fragilità scheletrica. In particolare, studi *in vitro* hanno suggerito che gli AGEs interagendo con il loro recettore RAGE, espresso sugli osteoblasti, possano influenzare negativamente l'attività di queste cellule (25).

In particolare, tra i tipi di AGEs, la pentosidina sierica è stata vista essere correlata positivamente con il rischio di frattura, determinando una riduzione della resistenza sotto sforzo del tessuto osseo (80-81). Il RAGE secretorio endogeno (esRage) ha una relazione inversa con il rischio di fratture vertebrali in pazienti con DMT2 (82); mentre la

carbrossimetilisina (CML) predice l'incidenza di frattura del femore in soggetti anziani (83).

Tuttavia, questi risultati devono essere valutati con cautela poiché le metodiche di immunodosaggio utilizzate per analizzare gli AGEs (principalmente la pentosidina) hanno un basso grado di sensibilità e specificità a causa di numerosi fattori interferenti.

Ruolo del sistema incretinico

È ben noto come il sistema incretinico sia alla base di un fine meccanismo regolatorio tra stomaco, intestino e pancreas. Tale sistema è compromesso nel DMT2 e, mentre il GIP sembra essere normale o addirittura elevato nel DMT2, il GLP-1 stimolato dai pasti è ridotto. Sebbene svolgano la loro funzione nel coordinare l'attività di stomaco, intestino e pancreas, sembrano avere un ruolo anche in altri processi fisiologici.

Il GIP è un ormone di 42 amminoacidi, secreto dalle cellule K delle regioni prossimali dell'intestino tenue (duodeno e digiuno prossimale) (25) e il suo meccanismo d'azione inizia con l'attivazione di uno specifico recettore accoppiato alla proteina G (GIPR) espresso da diverse cellule, non solo dalle cellule beta pancreatiche e dagli adipociti, ma anche da osteoclasti (84), osteoblasti (85), osteociti e condrociti (25). Il GIP promuoverebbe la proliferazione degli osteoblasti, aumentando l'espressione del collagene di tipo 1 e l'attività dell'ALP (86). Prove contrastanti sono state raccolte finora sull'azione del GIP sull'attività degli osteoclasti (84, 87).

Una ridotta massa corticale e resistenza ossea sono state trovate in topi privi del recettore GIP (88) e in topi knockout del recettore GIP sono state trovate proprietà meccaniche alterate della matrice ossea, BMD e il rapporto di legami incrociati collagene maturo/immaturo (89).

Come per il GIP, anche il recettore GLP-1 è stato riscontrato in diverse linee cellulari oltre alle isole pancreatiche. In particolare, Nuche-Berenguer ha messo in evidenza che il GLP-1 interagisce con gli osteoblasti attraverso un recettore accoppiato a GPI/IPG (GLP-1R) (90). Il meccanismo d'azione del GLP-1 sull'osso non è ancora del tutto chiaro. Il GLP-1 sembra indurre la differenziazione osteogenica delle cellule staminali derivate dall'adipe (91) e sembra essere anche in grado di ridurre gli osteoclasti attraverso un percorso dipendente dalla calcitonina (90).

Come evidenze indirette del ruolo del GLP1 sul metabolismo osseo, è possibile analizzare i risultati di studi e metanalisi che hanno valutato l'impatto dei farmaci analoghi del GP1 mettendo in evidenza un effetto neutro se non addirittura positivo di questi farmaci sul rischio fratturativo nei pazienti con DMT2 (92-95).

Ruolo delle complicanze acute e croniche del diabete mellito di tipo 2

Un numero limitato di studi ha messo in relazione le complicanze acute e croniche del DMT2 e il rischio di frattura, condizione strettamente correlata all'aumentato rischio di caduta che queste complicanze determinano. In particolare, grandi studi come *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53* (SAVOR-TIMI 53) e *The Health Improvement Network* (THIN) hanno riscontrato che il rischio di frattura è associato agli eventi ipoglicemici maggiori (96-97).

Per quanto concerne le complicanze croniche del diabete, la polineuropatia diabetica, come la retinopatia diabetica, determinano un'alterata stabilità posturale con conseguente aumentato rischio di cadute (98). Anche complicanze cardiovascolari sia acute sia croniche come ictus, e vasculopatia periferica, possono aumentare il rischio di sincope e di caduta. Inoltre, un possibile nesso fisiopatologico tra alterato metabolismo osseo e patologia vascolare è stato suggerito da alcune evidenze sia precliniche che cliniche. Infine, anche nei pazienti con malattia renale è stato riscontrato un aumento significativo del rischio di fratture vertebrali, verosimilmente dovuto all'alterazione dei livelli di vitamina D e ormone paratiroideo (99).

A tal proposito, è stato riscontrato che pazienti con DMT2, hanno livelli ridotti di PTH e di Vitamina D, con conseguente bassa formazione ossea e ridotto riassorbimento osseo (99). Infine, uno studio giapponese ha dimostrato che bassi livelli di PTH nel DMT2 potrebbero aumentare il rischio di frattura vertebrale (99).

Ruolo del tessuto adiposo midollare

L'età, le condizioni ambientali e di salute contribuiscono alle modificazioni tissutali anche a livello del midollo osseo (43). In particolare, lo sviluppo del tessuto adiposo midollare è un fenomeno fisiologico legato all'età che comprende la trasformazione da un midollo attivo

(ematopoietico/midollo rosso), ad uno meno attivo (grasso/giallo) (43). La componente adiposa del midollo osseo può agire come un tessuto sensibile all'insulina, legato al metabolismo energetico, perché esercita funzioni genetiche e metaboliche simili al tessuto adiposo bruno (100). In un modello murino di DMT2, la perdita ossea è stata associata ad un aumento dell'adiposità del midollo osseo (101). Molti studi hanno suggerito che nei pazienti con fratture ossee e diabete, la composizione del tessuto adiposo del midollo osseo, in particolare l'aumento della saturazione degli acidi grassi, potrebbe avere un ruolo determinante (100). Inoltre, è stata trovata un'associazione tra il livello circolante di sclerostina e una maggiore adiposità midollare vertebrale negli uomini, suggerendo un coinvolgimento della funzione degli osteociti nell'adipogenesi midollare (102). Queste osservazioni propongono che la perturbazione del microambiente del midollo osseo potrebbe aumentare l'adipogenesi a spese dell'osteoclastogenesi (25).

Ruolo della sarcopenia

La sarcopenia è stata definita dal *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* come una malattia del muscolo caratterizzata da un declino della massa muscolare scheletrica, della forza muscolare e delle prestazioni fisiche (103). Occorre sottolineare che la sarcopenia conduce ad un aumento del rischio di cadute e conseguentemente di fratture ossee (104). Il rischio di sviluppare sarcopenia è tre volte superiore nei pazienti con DMT2 rispetto agli individui senza diabete (105). Uno dei possibili nessi causali di questa correlazione risiederebbe nella resistenza all'insulina, che riduce la sintesi delle proteine muscolari, aumenta la degradazione delle proteine e dell'adipe intramuscolare (98). Prova indiretta del ruolo della performance muscolare nel diabete è suggerito da una metanalisi, che ha dimostrato come gli interventi di esercizio volti ad aumentare l'equilibrio e la forza degli arti inferiori diminuiscano le lesioni legate alla caduta nei pazienti diabetici (106).

Negli ultimi anni un entusiasmo crescente è sorto per le evidenze raccolte circa il ruolo e l'azione dell'irisina, nuova miochina correlata all'esercizio fisico. Colaianni e coll. hanno dimostrato che l'iniezione di irisina in topi maschi promuove la formazione ossea, diminuisce il numero di osteoclasti e aumenta la massa e la resistenza dell'osso corticale, soprattutto nella densità minerale del

tessuto corticale, nella circonferenza periostale, nel momento d'inerzia polare e nella resistenza alla flessione, senza però influenzare l'osso trabecolare (107). Inoltre, studi trasversali hanno confermato che bassi livelli di irisina erano associati a fratture vertebrali in donne in post-menopausa (25, 108).

CONCLUSIONI

In conclusione, è evidente che il DMT2 si associa ad una rilevante compromissione della salute ossea. Diversi meccanismi, come descritto, concorrono al danno osseo nel diabete, come l'iperglicemia ed il suo impatto a livello cellulare, la formazione degli AGEs, l'infiammazione cronica, la compromissione del sistema incretinico, del metabolismo del calcio e la sarcopenia. Inoltre, non è da sottovalutare l'impatto di obesità, ipoglicemia e complicanze croniche del diabete sul rischio di caduta e di frattura ossea.

In ambito clinico, al fine di fornire al personale sanitario strumenti più affidabili nella valutazione del rischio di frattura del paziente con DMT2, sono stati proposti alcuni sistemi correttivi dell'algoritmo FRAX, che calcola il rischio fratturativo a 10 anni (109). Inoltre, un recente *consensus statement* pubblicato dalla Società Italiana di Diabetologia in collaborazione con le principali società scientifiche che si occupano di metabolismo osseo ed osteoporosi ha redatto un sistema di raccomandazioni basato su uno schema ABCD&F, dall'inglese (A)ge, (B)MD, (C)omplications, (D)uration of disease, & (F)ractures (110), che sottolinea i diversi fattori da prendere in considerazione nella valutazione e nel trattamento della fragilità ossea nei soggetti con DMT2. In particolare:

Età: l'associazione tra rischio di frattura e il DMT2 sembra essere presente già ad età meno avanzate rispetto alla popolazione generale, suggerendo una gestione del diabete volta al raggiungimento di target più ambiziosi in giovane età (prevenzione delle complicanze) e meno stringente in età avanzata (prevenzione di ipoglicemia e cadute).

BMD: una riduzione della BMD rappresenta un fattore di rischio indipendente per le fratture.

Complicanze: Prevenzione e gestione delle complicanze tipiche del diabete come neuropatia periferica e la retinopatia diabetica, associate ad un aumento del rischio di cadute e fratture.

Durata e Trattamento: nei pazienti con DMT2, l'uso di alcuni farmaci ipoglicemizzanti è stato associato ad un aumento del rischio di frattura; perciò si dovrebbero evitare farmaci in grado di determinare ipoglicemie quali le sulfaniluree o il trattamento insulinico intensivo. Valutare sempre un adeguato apporto di calcio e vitamina D nel caso in cui il paziente ne sia deficitario. In caso di osteoporosi, nei soggetti con DMT2 si suggerisce di iniziare terapia specifica per un T-score <2.0 o in presenza di una frattura vertebrale o dell'anca.

Fratture: la presenza di fratture pregresse è un noto fattore di rischio per l'osteoporosi, sono necessarie delle misure di prevenzione delle fratture secondarie che includono la terapia farmacologica e la valutazione del rischio cadute.

Infine, anche questa complicanza emergente del diabete ci ricorda ancora una volta come sia fondamentale non concentrare l'attenzione clinica soltanto sulla ricerca di un buon controllo glicemico, ma quanto sia cruciale valutare la salute globale dei pazienti con diabete, mettendo in campo una gestione multifattoriale volta alla prevenzione di tutte le possibili complicanze di questa malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 162: 108078, 2020.
2. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein MML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(2): 159-73, 2016.
3. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan; 86(1): 32-8.
4. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 165(14): 1612-7, 2005.
5. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Ob-

- servational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9): 3404-10, 2006.
6. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18(4): 427-44, 2007.
 7. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166(5): 495-505, 2007.
 8. Koh W-P, Wang R, Ang L-W, Heng D, Yuan J-M, Yu MC. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care* 33(8): 213-5, 2010.
 9. Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Meng N-H, Chen C-C, Yang S-Y, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul; 30(7): 1338-46.
 10. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 17(7): 1065-77, 2006.
 11. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24(4): 702-9, 2009.
 12. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop* 40(6): 1299-307 2016.
 13. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T, et al. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. *Diabetes Care* 43(1): 137-44, 2020.
 14. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multi-centre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 18(4): 784-90, 2003.
 15. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, van Daele PLA, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16(12): 1713-20, 2005.
 16. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24(7): 1198-203, 2001.
 17. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 25(6): 1697-708, 2014.
 18. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176(3): R137-57, 2017.
 19. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum Sclerostin and Bone Turnover in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 103(5): 1921-8, 2018.
 20. Starup-Linde J, Vestergaard P, Vestergaard P, Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus — A systematic review. *Bone* 82: 69-78, 2015.
 21. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97(9): 3240-50, 2012.
 22. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 27(5): 319-32, 2012.
 23. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz A V, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 19(7): 1084-91, 2004.
 24. Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord* 18(1): 61, 2018.
 25. Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of Bone Fragility in Patients with Diabetes. *Calcif Tissue Int* 100(2):122-32, 2017.
 26. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz A V, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 25(2): 285-91, 2010.

27. Napoli N, Schwartz A V, Schafer AL, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, et al. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 63-9, 2018.
28. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz A V, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11): 5045-55, 2010.
29. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 26(2): 673-9, 2015.
30. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz A V, Joseph GB, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 28(2): 313-24, 2013.
31. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu C-T, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 54-62, 2018.
32. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(1): 34-43, 2019.
33. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, Beattie KA, Inglis D, Ioannidis G, et al. Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 14(1): 114, 2013.
34. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, Beattie KA, Inglis D, Ioannidis G, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(1): 83-91, 2012.
35. Karim L, Moulton J, Van Vliet M, Velie K, Robbins A, Malekipour F, et al. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone* 114: 32-9, 2018.
36. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 29(4): 787-95, 2014.
37. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellström D, Rudäng R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 32(5): 1062-71, 2017.
38. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 503(1): 20-7, 2010.
39. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health* 13(6): 544, 2016.
40. Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr* 101(2): 337-43, 2015.
41. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56(4): 1010-3, 2007.
42. Park JH, Park KH, Cho S, Choi YS, Seo SK, Lee BS, et al. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. *Menopause* 20(7): 747-53, 2013.
43. Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T, Lin SC, Mocharla H, DeTogni P, et al. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians* 110(6): 559-74, 1998.
44. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5): 1930-5, 2001.
45. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35(4): 842-9, 2004.
46. Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin J, Lam JBB, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 150(8): 3603-10, 2009.
47. Reid IR, Baldock PA, Cornish J. Effects of Leptin on the Skeleton. *Endocr Rev* 39(6): 938-59, 2018.

48. Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K, Woloszczuk W, Oberhollenzer F, et al. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med* 117(12): 952-6, 2004.
49. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 20(5): 790-8, 2005.
50. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The INCHIANTI study. *Bone* 47(6): 1001-5, 2010.
51. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96(9): 2703-13, 2011.
52. Mpalaris V, Anagnostis P, Anastasilakis AD, Goulis DG, Doumas A, Iakovou I. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? *Maturitas* 88: 32-6, 2016.
53. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24(6): 389-94, 2017.
54. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MC, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev* 20(8): 1148-58, 2019.
55. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(1), 2018.
56. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 69(4): 189-92, 2001.
57. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab* 60(1): 174-7, 1985.
58. Nilsson M, Dahlman I, Rydén M, Nordström EA, Gustafsson J-A, Arner P, et al. Oestrogen receptor alpha gene expression levels are reduced in obese compared to normal weight females. *Int J Obes (Lond)* 31(6), 2007.
59. Zhou Z, Moore TM, Drew BG, Ribas V, Wanagat J, Civelek M, et al. Estrogen receptor α controls metabolism in white and brown adipocytes by regulating *Polg1* and mitochondrial remodeling. *Sci Transl Med* 12(555), 2020.
60. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 19(12): 1388-92, 1996.
61. Christensen JD, Lungu AO, Cochran E, Collins MT, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 99(8): E1493-500, 2014.
62. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Azuma Y, et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 105(7): 935-43, 2000.
63. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 142(2): 309-19, 2010.
64. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med* 17(2): 124-9, 2000.
65. Shin D, Kim S, Kim KH, Lee K, Park SM. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* 99(3): 988-95, 2014.
66. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 57(10): 2057-65, 2014.
67. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer ES, Barbour KE, Black DM, et al. Effect of Insulin Resistance on BMD and Fracture Risk in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
68. Rinker TE, Hammoudi TM, Kemp ML, Lu H, Temenoff JS. Interactions between mesenchymal stem cells, adipocytes, and osteoblasts in a 3D tri-culture model of hyperglycemic conditions in the bone marrow microenvironment. *Integr Biol (Camb)* 6(3): 324-37, 2014.
69. Wang A, Midura RJ, Vasanji A, Wang AJ, Hascall VC. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. *J Biol Chem* 289(16): 11410-20, 2014.
70. Hie M, Iitsuka N, Otsuka T, Tsukamoto I. Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of *Sost* and *Dkk1* and inhibition of Akt activation. *Int J Mol Med* 28(3): 455-62, 2011.
71. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280(20):19883-7, 2005.
72. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, Sugimoto T. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well

- as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 461(2): 193-9, 2015.
73. Kang J, Boonananantanasarn K, Baek K, Woo KM, Ryoo H-M, Baek J-H, et al. Hyperglycemia increases the expression levels of sclerostin in a reactive oxygen species- and tumor necrosis factor-alpha-dependent manner. *J Periodontal Implant Sci* 45(3): 101-10, 2015.
74. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5): 1737-44, 2012.
75. Hie M, Shimono M, Fujii K, Tsukamoto I. Increased cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase expression in bone of streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 41(6): 1045-50, 2007.
76. Won HY, Lee J-A, Park ZS, Song JS, Kim HY, Jang S-M, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS One* 6(3): e18168, 2011.
77. Hamann C, Goettsch C, Mettelsiefen J, Henkenjohann V, Rauner M, Hempel U, et al. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301(6): E1220-8, 2011.
78. Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone* 42(2): 372-9, 2008.
79. Cai Z-Y, Yang B, Shi Y-X, Zhang W-L, Liu F, Zhao W, et al. High glucose downregulates the effects of autophagy on osteoclastogenesis via the AMPK/mTOR/ULK1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 503(2): 428-35, 2018.
80. Hunt H, Torres A, Palomino P, Marty E, Saiyed R, Cohn M, et al. Altered tissue composition, microarchitecture, and mechanical performance in cancellous bone from men with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 34(7): 1191-1206, 2019.
81. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93(3): 1013-9, 2008.
82. Tamaki J, Kouda K, Fujita Y, Iki M, Yura A, Miura M, et al. Ratio of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products to Pentosidine Predicts Fractures in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 103(1): 85-94, 2018.
83. Lamb LS, Alfonso H, Norman PE, Davis TME, Forbes J, Muench G, et al. Advanced Glycation End Products and esRAGE Are Associated With Bone Turnover and Incidence of Hip Fracture in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 103(11): 4224-31, 2018.
84. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding K-H, Xie D, Kang B, et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(2): E543-8, 2007.
85. Nissen A, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T, Holst JJ, Hartmann B. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11): E2325-9, 2014.
86. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6): 2131-57, 2007.
87. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, et al. Gastric Inhibitory Polypeptide as an Endogenous Factor Promoting New Bone Formation after Food Ingestion. *Mol Endocrinol* 20(7): 1644-51, 2006.
88. Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D, Mabileau G. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality. *Bone* 56(2): 337-42, 2013.
89. Gaudin-Audrain C, Irwin N, Mansur S, Flatt PR, Thorens B, Baslé M, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor deficiency leads to modifications of trabecular bone volume and quality in mice. *Bone* 53(1): 221-30, 2013.
90. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 225(2): 585-92, 2010.
91. Jeon YK, Bae MJ, Kim JI, Kim JH, Choi SJ, Kwon SK, et al. Expression of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor during Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 29(4): 567-73, 2014.
92. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz A V, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 26(8): 2073-89, 2015.
93. 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* 48(1): 107-15, 2014.

94. Driessen JHM, Vries F, Onzenoort H, Harvey NC, Neef C, Bergh JPW, et al. The use of incretins and fractures – a meta analysis on population based real life data. *Br J Clin Pharmacol* 83(4): 923-6, 2017.
95. Cheng L, Hu Y, Li Y, Cao X, Bai N, Lu T, et al. Glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* e3168, 2019.
96. 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* 38(11): 2142-50, 2015.
97. Ntouva A, Toulis KA, Keerthy D, Adderley NJ, Hanif W, Thayakaran R, et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 180(1): 51-8, 2019.
98. Rasmussen NH, Dal J. Falls and Fractures in Diabetes-More than Bone Fragility. *Curr Osteoporos Rep* 17(3): 147-56, 2019.
99. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(4): 1277-84, 2012.
100. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz A V, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 28(8): 1721-8, 2013.
101. Devlin MJ, Van Vliet M, Motyl K, Karim L, Brooks DJ, Louis L, et al. Early-onset type 2 diabetes impairs skeletal acquisition in the male TALLYHO/JngJ mouse. *Endocrinology* 155(10): 3806-16, 2014.
102. Ma Y-HV, Schwartz A V, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, et al. Circulating sclerostin associated with vertebral bone marrow fat in older men but not women. *J Clin Endocrinol Metab* 99(12): E2584-90, 2014.
103. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48(1): 16-31, 2019.
104. Macgilchrist C, Paul L, Ellis BM, Howe TE, Kennon B, Godwin J. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 27(2): 162-8, 2010.
105. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 33(7): 1497-9, 2010.
106. Chapman A, Meyer C, Renehan E, Hill KD, Browning CJ. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analyses. *J Diabetes Complications* 31(3): 631-45, 2017.
107. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(39): 12157-62, 2015.
108. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Briganti SI, et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(4): 615-9, 2015.
109. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, et al. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. *Calcif Tissue Int* 97(1), 2015: 50-7.
110. Napoli N, Incalzi RA, De Gennaro G, Marcocci C, Marfella R, Papalia R, et al. Bone fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopa. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(5): 1375-90, 2021.