

Osteoporosi, rischio di frattura e diabete mellito di tipo 1

Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati e Alberto Falorni

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazi04b>

INTRODUZIONE

La prevalenza del diabete mellito (DM) è globalmente in crescita, e con esso le complicanze legate alla malattia, che impattano notevolmente sulla salute dei pazienti e sulla spesa medica.

Oltre alle ormai note patologie cardiovascolari, neuropatiche e renali, le fratture da fragilità sono sempre più largamente riconosciute come ulteriori complicanze legate al diabete, al punto che si è soliti utilizzare il termine di “osteopatia diabetica” per definire la fragilità ossea nel contesto della malattia diabetica e i meccanismi fisiopatologici correlati (1, 2).

EPIDEMIOLOGIA

Il rischio di frattura è significativamente più alto nelle persone con DM rispetto alla popolazione generale (rischio relativo RR: 1,32; 95% CI, 1,17-1,48; $p < 0,001$), come evidenziato da un'ampia metanalisi su 25 studi (16 prospettici e 9 retrospettivi) che ha compreso un totale di oltre sette milioni di soggetti, pubblicata nel 2019 (3).

Più precisamente, il DM è associato ad un aumentato rischio di fratture d'anca (RR: 1,77; 95% CI, 1,56-2,02; $p < 0,001$) e di caviglia (RR: 1,24; 95% CI, 1,10-1,40; $p < 0,001$) (3).

I pazienti con DM di tipo 1 (DMT1) presentano un aumentato rischio per tutte le fratture pari a 1,51 (95% CI, 1,35-

1,68; $p < 0,001$). Tale rischio è aumentato in tutte l'età e in entrambi i sessi (3).

Più in dettaglio, il rischio è 4,35 (95% CI, 2,91-6,49; $p < 0,001$) per la frattura d'anca, 1,83 (95% CI, 1,41-2,39; $p < 0,001$) per le fratture dell'arto superiore (dalla spalla al gomito) e 1,97 (95% CI, 1,24-3,14; $p = 0,004$) per le fratture di caviglia (3). Inoltre, i soggetti con DMT1 presentano una prevalenza più elevata di fratture vertebrali rispetto ai soggetti sani di controllo (24,4% vs 6,1%) (4).

Emergono delle chiare differenze all'interno del contesto stesso della malattia diabetica, in quanto i pazienti con DMT1 presentano un rischio fratturativo significativamente maggiore rispetto a quelli con DM di tipo 2 (DMT2) (1,24; 95% CI, 1,08-1,41; $p = 0,002$) (3, 5).

I risultati dello studio prospettico *Nurses' Health Study* evidenziano che l'incidenza delle fratture d'anca risulta essere pari a 383 per 100.000 in soggetti con DMT1 con età media di 65 anni, circa sei volte più alta rispetto alla popolazione sana di controllo e due volte e mezzo più alta rispetto alla popolazione affetta da DMT2 (6).

Lo studio retrospettivo THIN (*The Health Improvement Network*) conferma un numero complessivo di fratture più alto nei soggetti con DMT1 rispetto alla popolazione non diabetica (8,6% vs 6,1%) (7). Il rischio fratturativo aumenta ulteriormente con l'invecchiamento ed inoltre il THIN è stato il primo studio ad evidenziare che tale rischio comincia a crescere già durante l'età infantile nei soggetti con DMT1. Infatti, sebbene il picco di massa ossea venga

raggiunto alla fine della terza decade di vita, è noto che la massa ossea comincia ad accrescere durante l'adolescenza in relazione con lo spurt puberale. Questa risulta essere una fase molto delicata poiché è proprio durante questi anni (cioè prima dei 18 anni di età) che la maggior parte dei pazienti con DMT1 comincia ad avere anomalie della massa ossea; intervenire con eventuali terapie specifiche già in questa fase potrebbe avere un effetto positivo sul futuro rischio fratturativo che condiziona la vita di questi soggetti (7-8).

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

La patogenesi della fragilità ossea associata a DM, anche se non del tutto chiarita, risulta essere certamente di tipo multifattoriale (1) (Tab. 1). Non può essere infatti spiegata dalla sola riduzione della BMD (Bone Mineral Density) che nei soggetti con DMT1 arriva fino al 22-37% (2, 5). È stata documentata una correlazione significativa tra riduzione della BMD e la presenza di complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia) seppur in assenza di associazione tra BMD e valore dell'HbA1c (2, 5). Vi è senz'altro una certa discrepanza "temporale" tra i vari studi pubblicati, in quanto alcuni affermano che la riduzione della BMD sia per lo più presente in soggetti con lunga durata di malattia, mentre altri riportano la presenza di osteopenia già alla diagnosi di DM (2, 9-10). È interessante notare come la BMD nei soggetti con DM2 sia invece superiore del 5-10% rispetto ai soggetti sani di controllo sebbene vi sia un'importante eterogeneità statistica negli studi. Tali soggetti presentano comunque un aumentato rischio di frattura dovuto verosimilmente alla ridotta forza e resistenza ossea causate dalle variazioni della microarchitettura del tessuto osseo nel corso della malattia (5).

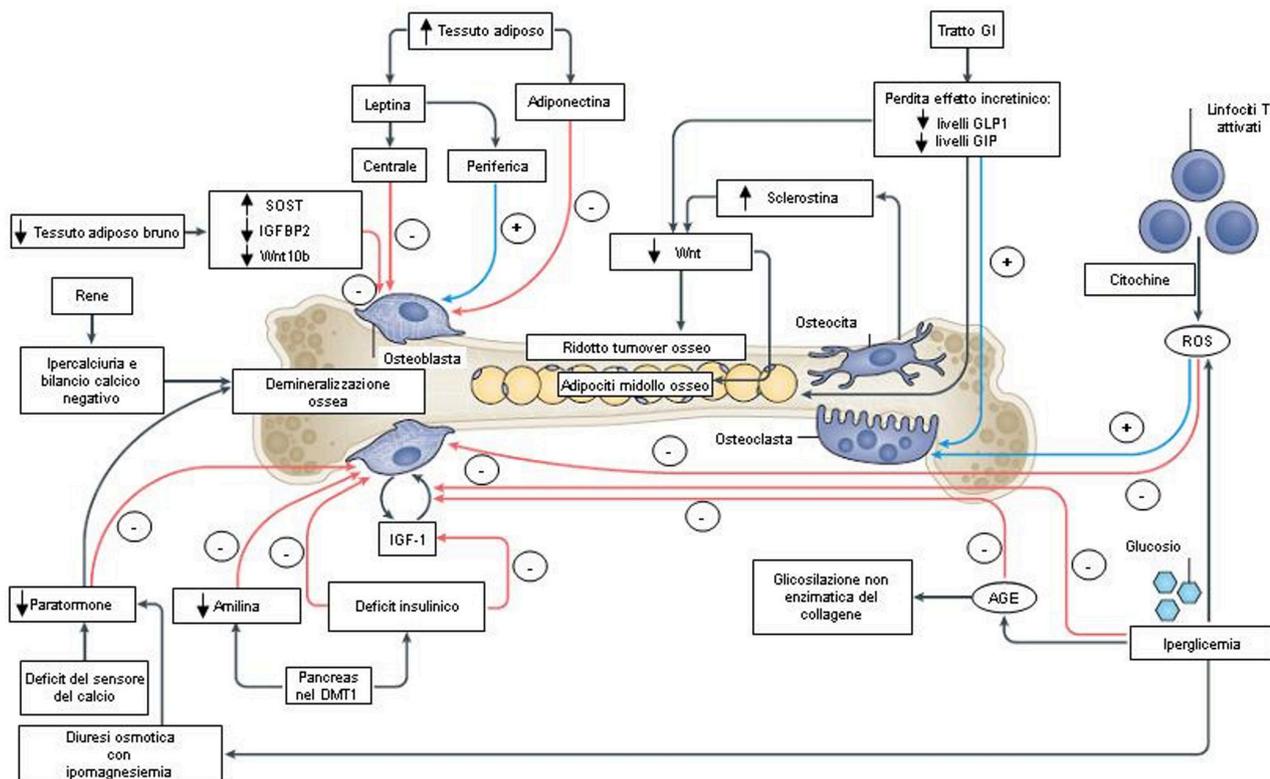
I soggetti con DMT1 presentano un aumento della fragilità ossea già dall'età infantile (7-8). Molti studi hanno evidenziato una riduzione del turnover osseo nei bambini con DMT1 con presenza di bassi livelli di osteocalcina (markers di sintesi ossea) ma anche di fosfatasi alcalina ossea e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) (markers di riassorbimento osseo) (Fig. 1). I livelli più bassi di tali marker risultano presenti in pazienti con chetoacidosi all'esordio e con scarso controllo glicemico; si nota invece un incremento in soggetti con buoni outcome glicemici e in coloro che utilizzano la terapia insulinica infusione sottocutanea (CSII) (8).

Tabella 1 ♦ **Fattori di rischio per frattura in soggetti con DMT1**

FATTORI ASSOCIATI AD OSTEOPOROSI
Autoimmunità associata allo sviluppo di DMT1
Non adeguato controllo glicometabolico con iperglicemia
Deficit insulinico
Ipoglicemia (iatrogena)
Nefropatia diabetica
Neuropatia diabetica
Diarrea
Malattie concomitanti (malattia di Basedow, malattia di Addison, malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, amenorrea, pubertà ritardata, disturbi del comportamento alimentare)
Ipomagnesiemia con ipoparatiroidismo
Ipercalciuria e bilancio negativo del calcio
FATTORI ASSOCIATI AL RISCHIO DI CADUTE
Ipoglicemia (iatrogena)
Nicturia
Alterazioni del visus per retinopatia o cataratta
Disturbi dell'equilibrio per neuropatia, ulcere plantari, amputazioni
Ipotensione ortostatica (per neuropatia autonoma cardiaca)
Alterata motilità articolare per artropatie

Alcuni studi hanno evidenziato una condizione di lieve "ipoparatiroidismo" nei soggetti con DMT1 che potrebbe contribuire alla riduzione del turnover osseo. La secrezione di paratormone (PTH) può essere alterata da un deficit del sensore del calcio o da una condizione di ipomagnesiemia, relativamente comune in soggetti con DM (2, 11). Inoltre, bassi livelli di PTH correlano con livelli ridotti di osteocalcina, CTX e TRAP5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b) (un ulteriore marker di riassorbimento osseo) (2, 12) (Fig. 1).

Uno studio (13) ha evidenziato un'alterata regolazione nella trascrizione della sclerostina da parte del PTH in soggetti con DMT1 o DMT2 rispetto a soggetti sani di con-

Figura 1 ♦ Meccanismi molecolari e cellulari di demineralizzazione ossea nel DMT1. Mod da (2)

trolo. Elevati livelli di sclerostina possono essere potenzialmente associati ad alterata funzione e sopravvivenza degli osteociti, che costituiscono la più ampia componente cellulare coinvolta nel rimodellamento del tessuto osseo, con conseguente compromissione della guarigione delle microfratture e successivo accumulo delle stesse fino allo sviluppo di fratture maggiori (2, 13).

Sia studi *in vitro* sia studi *in vivo* hanno dimostrato che l'insulina esercita un importante effetto anabolico sull'osso (2, 14). Modelli animali con DMT1 mostrano un difetto nella sintesi di tessuto osseo rispetto a animali di controllo che viene corretto dall'infusione di insulina (2, 15).

Il deficit insulinico è associato a bassi livelli e/o ridotta azione di IGF-1 con una conseguente riduzione dell'attività osteoblastica (Fig. 1). Ciò sarebbe da attribuire all'elevata concentrazione di AGE (Advanced Glycation End-products) che indurrebbero una ridotta sensibilità degli osteoblasti allo stimolo anabolico di IGF-1 con conseguente deficit di crescita e funzione di questa classe cellulare, e consensuale riduzione del legame con la matrice di collagene (2, 16-17).

La produzione degli AGE, elevata soprattutto nei soggetti DM con scarso controllo glicemico, e la successiva attivazione del recettore ad essi associato (RAGE) accresce la produzione di citochine infiammatorie e di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

TNF-alfa, IL-1 e IL-6 sono maggiormente presenti in pazienti con DMT1 o DMT2 rispetto a soggetti sani di controllo. Tali citochine a loro volta stimolano la produzione di ROS e producono un effetto sinergico sulla differenziazione e funzionalità di osteociti, osteoblasti ed osteoclasti, andando potenzialmente ad aumentare il rischio di frattura dei soggetti con DM (2, 18-19).

La carenza insulinica e il successivo scompenso glicometabolico concorrono inoltre alla comparsa di glicosuria che, per un meccanismo di diuresi osmotica, produce un aumento dell'ipercalciuria con effetti negativi ossei oltre che renali. Studi effettuati alcuni decenni fa dimostrarono che il trattamento insulinico determina una riduzione della calciuria indotta dall'ottimizzazione dei valori glicemici e la conseguente riduzione della glicosuria (2, 20-21).

Insieme all'insulina, le cellule beta del pancreas secernono amilina e i soggetti con DM1 presentano anche una carenza di questo ormone (22). L'amilina può contribuire ad esercitare un effetto anabolico a livello osseo; tuttavia i risultati ottenuti da studi effettuati su modelli animali non sono univoci e necessitano di ulteriori conferme sperimentali in futuro (2, 23).

Molti studi hanno investigato il rapporto tra DM e vitamina D, altro protagonista fondamentale coinvolto nel metabolismo osseo. Bassi livelli di 25OH-vitamina D e di 1-25OH-vitamina D sono stati riportati in soggetti con nuova diagnosi di DM1, indipendentemente da età, controllo metabolico e stagione in cui venivano raccolti i dati (24-25).

Inoltre, è stato anche evidenziato come soggetti con oltre cinquant'anni di DM presentino spesso livelli sufficienti di vitamina D (superiori a 30 ng/mL), suggerendo un potenziale ruolo protettivo nel decorso della malattia diabetica (26-27). D'altra parte, i livelli sierici di 25OH-vitamina D sono considerati un buon marcatore di buone condizioni fisiche generali, il che può spiegare come livelli più alti di questo ormone si associno a malattia diabetica di lunga durata.

Particolare attenzione è stata posta sul potenziale ruolo immunomodulatorio della vitamina D, in quanto è noto che le cellule del sistema immunitario esprimono il VDR (il recettore nucleare della vitamina D). La vitamina D, infatti, stimola la produzione di IL-10 (interleuchina anti-infiammatoria) da parte delle cellule dendritiche con consensuale riduzione della produzione di TNF-alfa e IL-12, permette la differenziazione dei macrofagi verso il fenotipo M2 anti-infiammatorio e regola la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. Nel contesto più generale delle patologie autoimmuni (tra cui rientra anche il DM1), la vitamina D sembra indurre la differenziazione dei linfociti T nativi verso il fenotipo T-helper 2 e il fenotipo T-cells regolatorie. È stato quindi ipotizzato un potenziale ruolo positivo della vitamina D sulla riduzione del processo di insulite e sulla progressione del danno beta cellulare, ma al momento mancano solidi dati da studi clinici controllati e randomizzati (26, 28-29).

Essendo una malattia autoimmune, il DM1 è spesso associato ad altre patologie che insorgono con un meccanismo patogenetico simile nel contesto di sindromi che prendono il nome di Sindromi Polighiandolari Autoimmuni (SPA). Alcune di queste patologie sono correlate con

una riduzione dei livelli di vitamina D che, come già detto, impatta negativamente sul tessuto osseo e ne aumenta la fragilità.

L'insufficienza surrenalica primitiva (o malattia di Addison) può associarsi al DM1 nel 2-4% di SPA I (o sindrome di Whitaker) e fino al 50% di casi di SPA II (o sindrome di Schmidt). I pazienti con malattia di Addison presentano bassi livelli di vitamina D (30) in quanto la tipica iperpigmentazione cutanea (causata dalla maggior produzione di POMC, proormone da cui originano sia l'ACTH che la melanocortina) rende più complicata l'attivazione dei precursori della vitamina D con i raggi solari (31). Anche il morbo celiaco accompagna il DM1 nella già citata SPA II e anche nella SPA IIIA. Questi pazienti presentano spesso un deficit di vitamina D causato dal malassorbimento intestinale.

RUOLO DELLE COMPLICANZE E DELL'IPOGLICEMIA

Nei soggetti con DM, ed in particolare in quelli con DM1, è stata documentata un'associazione significativa tra fratture e complicanze legate alla malattia, spiegata da una maggiore incidenza nella microarchitettura ossea e, soprattutto, da una maggiore propensione alla caduta. Complicanze microvascolari, come la neuropatia (riduzione della forza muscolare, andatura irregolare, instabilità posturale), retinopatia (calo del visus), nefropatia (riduzione della forza muscolare causata dall'alterato metabolismo della vitamina D), e complicanze macrovascolari come l'insufficienza cardiaca (sincope) incrementano il rischio di caduta e quindi il rischio di frattura (32).

Un altro elemento che può aumentare la propensione alle cadute è l'ipoglicemia (definita come il riscontro di valori glicemici <70 mg/dL).

Recenti dati epidemiologici confermano che la frequenza di ipoglicemia lieve nei pazienti con DM1 può arrivare fino a due episodi alla settimana (33). È ormai noto che vi è un sistema di controregolazione all'ipoglicemia costituito da meccanismi ormonali, cognitivi e comportamentali, organizzati in maniera gerarchica. Infatti, il primo meccanismo che emerge è quello della secrezione degli ormoni controregolatori dell'insulina, e quindi glucagone, cortisolo e catecolammine. Cortisolo e catecolammine hanno di per sé un effetto negativo sulla massa ossea, e quindi una maggior incidenza di ipoglicemia comporta una maggior esposizione dell'osso a questi ormoni. D'al-

tro canto, ipoglicemie frequenti possono incrementare il rischio di ulteriori ipoglicemie nell'ambito della cosiddetta HAAF (Hypoglycemia Associated Autonomic Failure) o Sindrome di Cryer, che predispone alla comparsa di franchi episodi di ipoglicemia asintomatica (o Hypoglycemia Unawareness) (34), e quindi ad un maggior rischio di cadute.

GESTIONE DEL RISCHIO FRATTURATIVO NEL PAZIENTE CON DMT1

Come anche espresso dal recente documento intersocietario (SID-SIE-SIGG-SIOT) rilasciato sul rischio di frattura nei soggetti con DM, la DXA rimane il gold standard per la diagnosi di osteoporosi nei soggetti con DMT1 (1). Essendo la DXA una metodica che si avvale di una bassa emissione di raggi-X, può essere effettuata anche in età pediatrica (1).

Le indicazioni all'esecuzione della DXA sono le seguenti: 1) soggetti con DMT1 di età superiore a 50 anni; 2) in soggetti con età inferiore a 50 anni, presenza di fattori di rischio quali complicanze micro o macrovascolari, controllo glicemico non ottimale (HbA1c >8%), familiarità per fratture da fragilità, durata di malattia di almeno 26 anni e celiachia (in questo specifico caso l'esame DXA dovrebbe essere preso in considerazione già dalla tarda adolescenza come anche indicato dalla International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (1, 27, 34-35). A completamento, è importante ricordare che nei pazienti con età inferiore a 50 anni si deve valutare lo Z-score invece del T-score (1). Insieme alla DXA, è fondamentale eseguire un'accurata anamnesi sul rischio di frattura e sugli elementi che possono accrescere la fragilità ossea (assunzione di calcio con l'alimentazione, livelli ematochimici di 25OH-vitamina D, malassorbimento, ecc.).

Nei pazienti che lamentano dolore intenso alla colonna vertebrale (soprattutto se insorto in maniera acuta), che presentano anamnesi positiva per frattura in altri siti ossei o che presentano T o Z-score <-2.0 a livello della colonna o del femore è consigliato effettuare un esame morfometrico vertebrale, mediante RX o DXA in modo semi-quantitativo (1).

La diagnosi radiologica può avvalersi anche di altri approcci strumentali come la TC o la RMN.

Il *Fracture Risk Assessment Trial* (FRAX) e il *Derived Fracture Risk Assessment* (DeFRA) possono essere molto utili per stimare

il rischio di frattura, ma non vi sono al momento soglie specifiche per i pazienti con il DMT1. Infatti questi algoritmi sottostimano il rischio di frattura in soggetti con DM (36). Può essere idoneo l'utilizzo del *Trabecular Bone Score* (TBS), ma non vi sono ancora dati sufficienti nella situazione particolare della malattia diabetica (1).

Infine, e a maggior ragione nei pazienti con DMT1, è fondamentale considerare la consensuale assunzione di farmaci che potenzialmente aumentano il rischio di caduta (antipertensivi, diuretici, benzodiazepine, antidepressivi) e/o riducono la massa ossea o aumentano il rischio di frattura (inibitori di pompa protonica, glucocorticoidi, eccesso di ormoni tiroidei, antiretrovirali, inibitori dell'aromatasi, terapia di deprivazione androgenica) (1, 37).

BIBLIOGRAFIA

1. La fragilità ossea nel paziente con diabete mellito. Documento intersocietario SID-SIE -SIGG-SIOT, dicembre 2020.
2. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanism of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 13: 208-19, 2017.
3. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 9:e024067, 2019.
4. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36: 1635-40, 2013.
5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a meta analysis. *Osteoporosis Int* 8: 427-44, 2007.
6. Janghorbani M, Feskanich D, Willet WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 29: 1573-78, 2006.
7. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care* 38: 1913-20, 2015.
8. Ching Chen S, Shepherd S, McMillan M, McNeilly J, Foster J, Choong Wong S, Robertson KJ, Faisal Amhed S. Skeletal fragility and its clinical determinants in children with Type 1 Diabetes. *J Endocrinol Metab* 104: 3585-94, 2019.

9. Hampson G et al. Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: 1314-20, 1998.
10. Mastrandrea LD et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 31: 1729-35, 2008.
11. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C & Transbol I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 96: 81-6, 1981.
12. Reyes-Garcia R et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 50: 47-52, 2013.
13. Gennari L. et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1737-44, 2012.
14. Yang J, Zhang X, Wang W & Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct* 28: 334-41, 2010.
15. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR & Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 37: 482-90, 2005.
16. McCarthy AD, Etcheverry SB & Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 38: 113-22, 2001.
17. Terada M et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 22: 17-23, 1998.
18. Gilbert L et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 141: 3956-64, 2000.
19. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 31: 266-300, 2010.
20. Raskin P, Stevenson MM, Barilla DE, Pak CC. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clinical Endocrinology* 9: 329-35, 1978.
21. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C & Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 10: 341-44, 1993.
22. Napoli N, et al. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol* 690783, 2014.
23. Cornish J & Naot D. Amylin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr Pharm Design* 8: 2009-21, 2002.
24. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49: 2847-52, 2006.
25. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 37: 680-3, 2005.
26. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes mellitus. *Front Horm Res* 50: 161-76, 2018.
27. Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, Tinsley LJ, Napoli N, Khamaisi M, et al. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetologica* 54: 479-88, 2017.
28. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol* 39: 3147-59, 2009.
29. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 74: 657-61, 1984.
30. Penna-Martinez M et al. Vitamin D status and pathway genes in five European autoimmune Addison's disease cohorts. *Eur J Endocrinol* 184: 373-81, 2021.
31. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's Disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 34(1): 101379, 2020.
32. Jehnens MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporosis Int* 30: 1663-70, 2019.
33. Porcellati F, Lucidi P, Marinelli Andreoli A, Bolli GB, Fanelli CG. Ipglicemia: fisiopatologia e clinica. *Il Diabete* 29(4): 378-99, 2017.
34. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. Glucose control in diabetes: targets and therapy. In: *Technological Advances in the Treatment of Type 1 Diabetes*. Volume editors Bruttomesso D, Grassi G. *Frontiers in diabetes* 24: 1-10, 2015.

35. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone* 125: 194-9, 2019.
36. Schwarz AV et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fractures in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305: 2184-92, 2011.
37. Vestergaard P. Drugs Causing Bone Loss. *Handb Exp Pharmacol* 262: 475-97, 2020.