

Diabete e osso: fratture, diagnostica e terapia

Nicola Napoli, Giulia Leanza

Università Campus Bio-Medico di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104c>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una patologia caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue. Le principali forme di diabete sono il diabete di tipo 1 (DMT1), causato da un'alterata produzione di insulina conseguente a un processo autoimmune contro le beta cellule pancreatiche, e il diabete di tipo 2 (DMT2), principalmente causato da insulino-resistenza. Nell'ultimo atlante del Diabete, pubblicato dalla *International Diabetes Foundation* nel 2017, è stato stimato che nel mondo 425 milioni di persone soffrono di diabete e questo numero è destinato a crescere fino a 693 milioni entro il 2045 (1). Il problema più gravoso del diabete è dovuto alle numerose complicanze, che costituiscono il 60-70% dei costi del sistema sanitario nazionale collegati alla patologia (1) e che portano a una riduzione delle aspettative e della qualità di vita. Infine, oltre alle ben note complicanze diabetiche micro e macrovascolari, è recentemente emerso un aumentato rischio di fratture da fragilità sia per il DMT1 che per il DMT2 (2).

DIABETE DI TIPO 1 E RISCHIO DI FRATTURA

Gli attuali studi epidemiologici concordano nello stabilire che il rischio di frattura è sostanzialmente aumentato negli individui affetti da DMT1, più di quello che potrebbe essere spiegato da una leggera diminuzione della densità minerale ossea (BMD); effettivamente, una riduzione di

1-SD dell'area della BMD corrisponderebbe a un incremento doppio del rischio di frattura dell'anca (3).

In un'ampia metanalisi, che ha incluso 7.185.572 partecipanti provenienti da 16 studi di coorte prospettici e 19 studi retrospettivi, è emerso che gli individui affetti da DMT1 avevano un rischio totale di sviluppare fratture maggiore di 1,5, un rischio di fratture degli arti superiori aumentato di 1,8 e un rischio di fratture alla caviglia superiore a 2 rispetto ai non diabetici (4). Rispetto al DMT2, il DMT1 era associato a un maggiore rischio di sviluppare fratture dell'anca e della caviglia. Non risultava invece nessun aumento nel rischio di frattura del polso e delle vertebre. Metanalisi precedenti riportavano invece un aumento del rischio di sviluppare qualsiasi frattura variante da 3,2 a 6,3 (5-6), rischio di sviluppare fratture d'anca aumentato da 3,8 a 6,9 (7, 6, 8) e rischio di fratture spinali di 2,9 (6). Nel DMT1 l'associazione tra BMD ed emoglobina glicata (HbA1c) è ancora materia di discussione. Una possibile spiegazione dei dati discordanti è che la relazione tra BMD e controllo glicemico è multifattoriale e quindi potrebbe essere difficilmente rilevata dalle metodiche statistiche tradizionali. Eller-Vainicher et al. (9) hanno adottato uno speciale approccio matematico, definito Artificial Neural Networks (ANNs), per studiare 175 soggetti diabetici e 151 controlli concordanti per età e BMI. Gli autori hanno stabilito che i soggetti affetti da TD1 avevano una ridotta BMD femorale e spinale. Inoltre, è risultata di interesse l'associazione indipendente tra BMD spinale,

BMI e dose di insulina giornaliera, mentre è stata riscontrata un'associazione diretta tra BMD femorale e clearance della creatinina.

Pochi studi hanno investigato la prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche nel DMT1. In uno studio di Zhukouskaya et al., i soggetti affetti da DMT1 avevano una minore BMD sia a livello spinale che femorale e un aumentata prevalenza di fratture vertebrali rispetto ai controlli (24,4 vs 6,1%) (10). Età, durata di malattia, età di insorgenza del diabete, HbA1c, BMD e prevalenza di complicanze croniche non differivano nei pazienti affetti e non affetti da fratture vertebrali. Al contrario, in un recente studio di Leanza et al. è emerso che i pazienti affetti da DMT1 e in presenza di fratture multiple non vertebrali avevano una maggiore HbA1c, durata di malattia, e clearance della creatinina rispetto ai pazienti non fratturati (11). Infine, è emerso anche che l'elevata prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche era associata alla presenza di DMT1 indipendentemente dalla BMD (10), suggerendo che un'alterata qualità ossea potrebbe contribuire all'aumento del rischio di fratture.

DIABETE DI TIPO 1 E TURNOVER OSSEO

Sono a disposizione pochi dati riguardo l'istomorfometria ossea e la misura dei markers biochimici di formazione/mineralizzazione produce risultati variabili. Uno studio caso-controllo di 18 pazienti affetti da DMT1 con diversi livelli di emoglobina glicata e ampi intervalli di durata di malattia ha evidenziato differenze non significative tra i diabetici e i controlli in termini di parametri istomorfometrici (12). Tuttavia, il gruppo dei pazienti affetti da DMT1 con una storia familiare positiva alle fratture tendeva ad avere parametri istomorfometrici che suggerivano un ridotto turnover osseo rispetto ai pazienti non fratturati.

Non sono stati prodotti dati significativi riguardo i markers biochimici di riassorbimento osseo in DMT1. In alcuni studi, i markers di riassorbimento erano inalterati o lievemente elevati. Una review sistematica e studi di metanalisi che hanno valutato i markers di turnover osseo nel diabete non hanno rilevato alcuna differenza nel procollagen type 1 N propeptide (P1NP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid (TRAP), osteoprotegerin and n-terminal telopeptide (NTX) (13).

La sclerostina, un potente inibitore di formazione ossea, risultava significativamente elevata e C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) e osteocalcina (OCN) risultavano invece significativamente più bassi nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. I livelli di OCN venivano influenzati dalla concentrazione di glucosio nel plasma mentre l'HbA1c aveva un effetto significativo sulle alterazioni di sclerostina.

Nonostante le evidenze supportino il concetto il DMT1 sia caratterizzato da un ridotto turnover osseo, cosa riflettano i marcatori ossei nel DMT1 e qualora possano predire il rischio di frattura è ancora da chiarire. Per esempio, è stata riportata un'associazione inversa tra i livelli di sclerostina e il rischio di frattura nel DMT1 (14).

In contrasto con i dati sui modelli animali, diversi studi in pazienti affetti da DMT1 non hanno riscontrato un aumento significativo del grasso midollare osseo, probabilmente a causa del limitato numero di soggetti inclusi negli studi (15-16).

DIABETE DI TIPO 2 E RISCHIO DI FRATTURA

Anche nei soggetti affetti da DMT2 il rischio di frattura è elevato, sebbene non quanto nel DMT1. Ampi studi di coorte come *The Study of Osteoporotic Fractures* (17) e in particolare *The Women's Health Initiative Observational Study* (18) hanno confermato un moderato incremento del rischio di frattura (da 1 a 2 volte superiore). Quest'ultimo studio riporta un elevato rischio di frattura corretto per età a livello di tutti i siti scheletrici eccetto per braccio/polso/mano. Una metanalisi derivante da studi di coorte ha confermato che il rischio di frattura in pazienti affetti da DMT2 è superiore a 1,24 rispetto ai soggetti non diabetici (19). Tuttavia, metanalisi complete hanno confermato un rischio di frattura dell'anca raddoppiato nel DMT2 (4-5). Inoltre, si è evidenziata l'associazione tra DMT2 e rischio di frattura del braccio superiore e della caviglia, mentre il rischio di fratture spinali sembra essere simile a quello dei soggetti non diabetici (4, 20).

Ci sono evidenze limitate che il diabete, sia il DMT1 che il DMT2, ritardi la guarigione delle fratture cliniche quasi il doppio che in assenza di diabete (21-22). In aggiunta, i pazienti affetti da DMT2 hanno un aumento del 30% della mortalità in seguito a fratture rispetto ai controlli e un significativo incremento assoluto del rischio di morte (23).

DIABETE DI TIPO 2 E TURNOVER OSSEO

Come per il DMT1, anche il DMT2 è accompagnato da una ridotta formazione e rimodellamento osseo. In un piccolo ma interessante gruppo di 8 soggetti diabetici (età 37-67, durata del diabete 2-36, 6 affetti da DMT2) è stata effettuata una biopsia dell'osso trans-iliaco a causa della ridotta BMD. L'analisi istomorfometrica ha evidenziato una riduzione dello spessore dell'osteoides, una ridotta superficie di mineralizzazione e grado di apposizione minerale ossea (24). Studi condotti dal gruppo del Dr. Rubin alla Columbia University hanno evidenziato che i pazienti affetti da DMT2 avevano una ridotta superficie mineralizzata, formazione ossea e superficie osteoblastica ($n=9$) (25). Nei pazienti diabetici rispetto ai controlli rilevarono anche una ridotta espressione genica di RUNX2 e un'associazione inversa tra i livelli di glucosio nel sangue e il grado di mineralizzazione ossea (25). I markers biochimici di rimodellamento osseo sono anch'essi inferiori nel DMT2 rispetto ai non diabetici. Diversi studi hanno dimostrato infatti che i markers di formazione ossea P1NP e OCN, così come il marker di riassorbimento osseo CTX, sono più bassi nei soggetti con DMT2 rispetto ai controlli (26). La riduzione dei markers di formazione ossea risultava superiore nel DMT2 rispetto al DMT1 (26). Inoltre, Starup-Linde et al. hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione inversa tra il controllo glicemico (HbA1c) e i livelli di OCN, e un trend simile sia per il CTX che per il P1NP (26).

È stato inoltre ipotizzato che il diabete alteri la guarigione dei microdanni ossei e che questo possa predisporre gli individui diabetici a subire più fratture (24).

I livelli circolanti di sclerostina sono aumentati nel DMT2 contribuendo probabilmente al ridotto turnover osseo (27-28). In aggiunta, in alcuni studi, i livelli di sclerostina sono stati associati a un aumento del rischio di frattura. (29-30). Osteoprotegerina, NTX and bone-specific alkaline phosphatase (ALP) non presentano differenze significative tra i pazienti diabetici e la popolazione di controllo (31). Un alterato metabolismo del glucosio è associato, nelle donne a ridotti livelli di OCN (32), CTX e P1NP, negli uomini (33-34) a un ridotto β -CTX e P1NP (34), suggerendo che anche il prediabete sia associato a un ridotto turnover osseo (14).

EFFETTO DELLE TERAPIE DIABETICHE SUL METABOLISMO OSSEO

Metformina

Le guide internazionali sulla cura e gestione del diabete indicano la metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento del DMT2 e suggeriscono anche un ruolo di prevenzione per lo sviluppo della patologia quando si è in presenza ancora di pre-diabete. Studi clinici e pre-clinici evidenziano un buon profilo di sicurezza della metformina sulla salute ossea. Studi preclinici dimostrano che vi è un incremento di massa e qualità ossea in seguito all'uso di metformina. Riguardo gli studi clinici, questi sembrano escludere effetti negativi o pericolosi sull'osso ma ci sono ancora dati contrastanti in letteratura riguardo un effetto neutro o positivo sulla prevenzione del rischio di frattura.

Dati preclinici

Studi preclinici mostrano che la metformina è in grado di promuovere la proliferazione cellulare, l'attività di ALP, la deposizione di calcio e il numero di noduli formati negli osteoblasti dei ratti (35), contrastando l'effetto dannoso dell'iperglicemia sulla funzione osteoblastica (36) e suggerendo un potenziale ruolo anabolico del farmaco sul metabolismo osseo. Inoltre, la metformina agisce anche sulle cellule mesenchimali del midollo osseo (BMPC), aumentandone il differenziamento in osteoblasti (36). La metformina agisce anche sul miglioramento della qualità e della massa ossea (37) contribuendo all'inibizione della funzione osteoclastica di riassorbimento. Recentemente è stato dimostrato che la metformina promuove l'espressione dei geni Sirt-6 e OCT-4 durante il differenziamento dei preosteoblasti in modelli murini (38). Nonostante ciò, altri studi clinici hanno fallito nel confermare l'effetto anabolico della metformina sull'osso o il suo ruolo nella regolazione del riassorbimento osseo.

Dati clinici

Studi osservazionali hanno mostrato il ruolo della metformina nella riduzione del rischio di frattura in pazienti affetti da DMT2. In due grandi studi osservazionali è emerso che la metformina era associata a una riduzione del rischio di frattura. In particolare, in una popolazione composta da più di 120.000 pazienti danesi affetti da DMT2 (39) è emerso un HR di 0,81 (95% CI, 0,70-0,93) per il

rischio di fratture d'anca e, in un'altra popolazione diabetica del Rochester, un HR di 0.70 (95% CI, 0.6-0.96) dopo aver corretto per altri fattori di rischio (40). Solo un trial clinico, che prende in considerazione una popolazione di 200.000 pazienti scozzesi affetti da DMT2 (41), seguiti per 9 anni e con un'età media di 65 anni (47% donne), riporta un effetto neutro della metformina sul rischio di frattura dell'anca. Riguardo i soggetti diabetici di sesso maschile, dati provenienti dallo studio *Osteoporotic Fractures in Men* (MrOS) (42), hanno mostrato che l'uso di metformina in soggetti diabetici con età <65 anni non contribuiva alla diminuzione del rischio di fratture ossee.

È stato condotto un trial randomizzato *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) (43) per comparare gli effetti della metformina, del rosiglitazone (ROSI) e della gliburide sul controllo glicemico; sono state arruolate 1.840 donne e 2.511 uomini ai quali è stato assegnato randomicamente un trattamento. Le fratture ossee erano identificate come un evento avverso nell'ADOPT e, nel gruppo assegnato al trattamento metformina, l'incidenza cumulativa di sviluppare fratture è emersa essere di 1,20 ogni 100 soggetti l'anno (43). L'incidenza di fratture nel gruppo assegnato alle sulfaniluree risultava simile al gruppo della metformina. Infine, una recente metanalisi condotta su 3 studi di coorte, uno studio cross-sectional e uno studio caso controllo ha evidenziato una significativa correlazione inversa tra l'uso di metformina e il rischio di fratture (44).

Sulfanilurea

Il meccanismo di azione delle sulfaniluree risulta in un aumento della secrezione di insulina dovuto al legame con i canali K⁺ ATP-dipendenti sulla membrana cellulare delle cellule beta pancreatiche. Un effetto collaterale rilevante delle sulfaniluree è il rischio di incremento di episodi ipoglicemici (45), che sono associati ad un aumento del rischio di frattura. Tuttavia, solo pochi studi hanno investigato l'effetto biologico di questa classe di farmaci sul metabolismo osseo.

Dati preclinici

Sono stati condotti pochi studi al fine di esplorare l'effetto di questi farmaci sulla formazione ossea. È emerso che la glimepiride, una sulfanilurea di terza generazione, promuove la proliferazione e il differenziamento degli osteoblasti nei ratti, attivando il pathway PI3K/Atk (46), aumentando la proliferazione cellulare, l'attività di ALP

e l'espressione genica di OCN (47). La glimepiride inibisce anche i cambiamenti del metabolismo osseo dovuti alla carenza di estrogeni, aumentando la formazione ossea in modelli di ratti di 3 mesi di sesso femminile sottoposti a ovariectomia (48).

Dati clinici

Nonostante le sulfaniluree siano comunemente usate nella pratica clinica da molto tempo, per la loro lunga presenza sul mercato farmacologico e i loro costi ridotti, sono disponibili pochi studi che valutano l'effetto di questo farmaco sulla salute ossea. Nella maggior parte dei trial clinici, le sulfaniluree sono state somministrate ai gruppi di controllo al fine di valutare gli effetti di altri farmaci sul metabolismo dell'osso e non è stata inoltre eseguita nessuna distinzione tra le fratture traumatiche e le fratture da fragilità. Nell'ADOPT trial, che è l'unico trial randomizzato sulle sulfaniluree e la presenza di fratture, sono state registrate il 3,4% delle fratture nei soggetti trattati con gliburide (38).

Dati derivanti da studi osservazionali sono invece contrastanti, mostrando un effetto neutrale o un incremento sul rischio di frattura. In uno studio caso-controllo italiano, soggetti affetti da DMT2 seguiti per 4 anni non mostravano nessun aumento del rischio di frattura in seguito a trattamento con sulfaniluree (49). In linea con questo dato, anche lo studio di popolazione di Rochester non ha evidenziato un impatto significativo della somministrazione di sulfaniluree sul rischio di fratture (35). Infine, dopo 9 anni di follow-up su una popolazione scozzese composta da 200.000 pazienti ospedalizzati, non è stata riscontrata nessuna associazione tra l'utilizzo delle sulfaniluree e il rischio di fratture d'anca (36). Tuttavia, i dati provenienti dallo studio MrOS mostrano che le sulfaniluree sono un fattore di rischio per le fratture non-vertebrali in soggetti anziani di sesso maschile affetti da DMT2 (HR: 1.66, 95% CI, 1.09-2.51) (39). Recentemente, uno studio caso-controllo, condotto a livello mondiale su più di 120.000 pazienti affetti da DMT2, ha evidenziato che il trattamento di sulfaniluree in combinazione con la metformina aumenta il rischio di fratture (adjusted OR: 1.29, 95% CI, 1.07-1.56) rispetto all'uso in monoterapia di metformina (50).

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZD) come il pioglitazone (PIO) e il rosiglitazone (ROSI) esplicano la loro funzione attraverso

l'attivazione di PPAR γ , che è responsabile dell'incremento dell'insulina epatica e della sensibilità periferica all'insulina. PPAR γ presenta tre diverse isoforme che derivano dallo splicing alternativo: γ_1 (potenzialmente espressa in tutti i tessuti), γ_2 (principalmente espressa nel tessuto adiposo) e γ_3 (principalmente espressa nei macrofagi, nell'intestino largo e nel tessuto adiposo bianco). L'attivazione di PPAR γ stimola l'adipogenesi e inibisce l'osteoblastogenesi, inducendo di conseguenza una riduzione della produzione di osteoblasti a partire dalle cellule mesenchimali ossee (51). È ormai consolidato che i TZD hanno un effetto negativo sul metabolismo osseo, aumentando il riassorbimento e diminuendo la formazione ossea. Inoltre, sono state raccolte numerose evidenze che confermano l'associazione tra l'utilizzo dei TZD e l'aumento di fratture nelle donne, soprattutto a carico della colonna vertebrale e delle anche e nelle donne in menopausa sottoposte a una lunga durata del trattamento. Non ci sono dati chiari riguardo l'aumentato rischio di fratture negli uomini.

Dati preclinici

I TZD hanno un effetto negativo sul metabolismo osseo, agendo sull'aumento del riassorbimento a scapito della formazione ossea. L'effetto negativo sulla formazione ossea, come citato nel paragrafo precedente, deriva dall'azione del farmaco sulla capacità di differenziamento delle BMPC, promuovendo il differenziamento in adipociti piuttosto che osteoblasti (51). Lo squilibrio tra adipociti e osteoblasti è il principale effetto negativo di questi farmaci sul metabolismo osseo (52). A supporto di questa ipotesi, è stato dimostrato che, l'assenza di PPAR γ , favorisce l'osteoblastogenesi in vitro e aumenta la massa ossea in vivo (53). In modelli murini, si evidenzia il coinvolgimento di diversi meccanismi a seguito di trattamento con ROSI: una riduzione di Runx2, Osterix, collagene $\alpha_1(I)$, OCN, e dell'attività di ALP, nonché un aumento dell'adipogenesi attraverso l'espressione di adipociti specifici di proteine degli acidi grassi aP2 (35).

In altri modelli animali, sia in presenza che in assenza di diabete, è stata rilevata una riduzione del volume e della formazione ossea (54), un'alterata struttura trabecolare (55) e una significativa riduzione della BMD totale (56) a seguito di somministrazione di TZD, principalmente ROSI. Tutti questi cambiamenti potrebbero verificarsi a seguito della riduzione del numero degli osteoblasti (57) e degli aumentati processi apoptotici negli osteoblasti stessi (56).

L'effetto negativo dei TZD è stato osservato anche negli umani. L'aggiunta di ROSI su cellule umane di BMPC promuove il differenziamento degli adipociti a discapito degli osteoblasti (57), aumenta l'espressione della proteina legante gli acidi grassi 4 (un marker di adipogenesi) e riduce la produzione di Runx2 (58). Inoltre, un trial clinico randomizzato di 6 mesi condotto su pazienti affetti da DMT2, a cui è stato somministrato il PIO, ha evidenziato una riduzione dell'osteoblastogenesi (57). In un altro trial clinico randomizzato in doppio cieco, nel quale sono stati arruolati soggetti obesi, è emerso che in seguito a somministrazione di PIO per 12 mesi vi era un aumento del grasso midollare a livello del collo del femore e una riduzione lieve ma significativa della densità minerale ossea femorale totale (59). I TZD hanno anche un effetto sul Wnt signaling. Le osservazioni a riguardo includono apoptosi degli osteociti e up-regolazione di sclerostina negli osteociti di modelli murini (60), e un aumento dei livelli di dkk-1 (61), un inibitore della via canonica del Wnt signaling, negli umani dopo somministrazione di TZD. In contrasto con tutti questi dati, un recente studio di laboratorio effettuato su ratti dove hanno somministrato PIO per 8 settimane, non ha riscontrato nessun effetto sulla formazione e sui markers di riassorbimento osseo (62).

I trattamenti con TZD sono anche collegati a un incremento del riassorbimento osseo, promuovendo l'osteoclastogenesi e incrementando il numero di osteoclasti (57), ma anche diminuendo l'espressione di OPG (63), sia nei modelli animali che negli uomini (64). L'aumentato livello di riassorbimento osseo è stato associato nei modelli murini anche a una significativa riduzione della BMD e del contenuto minerale osseo (BMC) nonché della resistenza ossea (57). Inoltre, la perdita di osso sembra essere associata all'età come è stato osservato nello studio di Lazarenko et al., dove a seguito di somministrazione di ROSI, si è evidenziata una riduzione della BMD in ratti adulti e anziani, ma non di giovane età (57). In aggiunta, da altri studi sembrerebbe che i TZD giochino un ruolo nell'asse GH/IGF, modulando la formazione ossea attraverso la riduzione dei livelli di IGF-1 (65) e agendo anche sul metabolismo degli estrogeni (66), inibendo l'espressione dell'aromatasi (67) e la produzione di estradiolo e testosterone (68-69).

Dati clinici

La maggior parte degli studi, dedicati ad esplorare l'effetto dei TZD sui marker di turnover osseo in trial clinici, ha

dimostrato una diminuzione dei markers di formazione ossea come P1NP, OCN e ALP e un aumento dei markers di riassorbimento. Gli stessi studi concordano sull'effetto negativo del ROSI sulla salute ossea; emergono invece risultati contrastanti sull'effetto del PIO sui marcatori ossei (35). Un gran numero di evidenze suggerisce l'associazione tra il trattamento con TZD e la riduzione della BMD. Nello studio di coorte *Health, Aging and Body Composition*, che includeva soggetti sottoposti a 4 anni di follow-up dopo trattamento con TZD, è emerso che le donne e non gli uomini avevano una riduzione della BMD (totale, lombare della colonna e trocanterica) (70). Molti degli studi osservazionali effettuati confermano i dati degli studi preclinici e mostrano un incremento del rischio di frattura associato all'uso di TZD (71); i risultati sono particolarmente evidenti nelle donne, a prescindere dall'etnia (72), mentre negli uomini solo pochi studi riportano un effetto negativo dei TZD sul metabolismo osseo (73-74).

Una pietra miliare degli studi clinici riguardanti i TZD è stato lo studio ADOPT, che ha mostrato per la prima volta un incremento del rischio di frattura dopo trattamento con questa classe farmaceutica (75). Dopodiché è stato condotto un gran numero di studi al fine di valutare l'effetto dei TZD sulla BMD e/o il rischio di frattura. Un punto di svolta è stato raggiunto quando Loke ha pubblicato un'ampia metanalisi che stimava il rischio di frattura dopo un utilizzo prolungato dei TZD. Quest'analisi includeva più di 40.000 pazienti, derivanti da 10 clinical trial randomizzati e 2 grandi studi osservazionali: è stato riscontrato che entrambi il ROSI e il PIO aumentavano il rischio di fratture in donne diabetiche in postmenopausa (HR: 1.45, 95% intervallo di confidenza 1.18-1.79, $p < 0.001$) rispetto a quelle sottoposte ad altre terapie di controllo, ma nessuna associazione tra il rischio di frattura e l'utilizzo dei TZD negli uomini (76). Tuttavia, in una recente metanalisi pubblicata nel 2018, condotta su più di 3000 soggetti provenienti da 6 studi, non è emerso alcun incremento (OR: 1.18, 95% CI, 0.82 to 1.71, $p = 0.38$) nel rischio di frattura a seguito di trattamento effettuato con PIO rispetto ad altri trattamenti (77). Per quanto riguarda il sito di frattura, gli stessi studi riportano un incremento delle fratture vertebrali (73-74, 78) e dell'anca (73-74, 78) ma anche in altri siti periferici come la caviglia e il piede (73-74, 79-80). L'associazione tra i TZD e il rischio di frattura sembra essere più forte a seguito di un'esposizione prolungata al farmaco (73, 78). La gran parte degli studi ha comparato

l'utilizzo di ROSI e PIO ma non ha riscontrato differenze (73-74, 79, 81), a parte uno studio prospettico che ha evidenziato un'associazione maggiore di PIO rispetto a ROSI sul rischio di frattura. Di seguito, verranno riportati i più importanti trial condotti sull'utilizzo dei TZD, nonostante ciò, anche altri studi più piccoli e indipendenti hanno riportato dati simili. La post-hoc analisi effettuata sui dati dello studio ADOPT ha rivelato un aumentato rischio di frattura nelle donne in terapia con ROSI rispetto alla metformina (HR: 1.81, 95% CI, 1.17-2.8) e alla gliburide (HR: 2.13, 95% CI, 1.3-3.51) (38). Il più alto livello di fratture è stato riscontrato in donne di età > 60 anni, ma non sono stati osservati effetti negativi sull'osso negli uomini. Nel trial clinico multicentrico randomizzato RECORD (*Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes*) sono stati reclutati più di 4.000 pazienti affetti da DM2 trattati con metformina o sulfaniluree sono stati randomizzati in un gruppo trattato anche con l'aggiunta di ROSI ($n = 2.220$) e uno trattato solo con metformina e sulfanilurea per valutare gli effetti su eventuali complicanze cardiovascolari. In seguito a un follow-up medio di 5,5 anni, l'incidenza totale di fratture riportate dai partecipanti dello studio era più alta nel gruppo assegnato al trattamento con ROSI rispetto a quello con l'altro trattamento (RR: 1.57, 95% CI, 1.26-1.97). L'aumentato rischio di fratture è stato osservato nelle donne ma non negli uomini (82). È importante sottolineare però che nessuno dei due studi ADOPT e RECORD è stato disegnato per investigare il rischio di fratture e non è stata effettuata alcuna misurazione della BMD.

Altri due clinical trial hanno anche valutato l'effetto di PIO sul rischio di fratture. Nello studio PROactive (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events), condotto su donne affette da DM2, è emerso un aumento della prevalenza di fratture periferiche in donne di età avanzata ma nessun rischio aumentato negli uomini (83). D'altra parte, nello studio PERISCOPE (*The Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) non è emerso nessun aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con PIO (84).

Agonisti del GLP-1 e inibitori di DPP-4

Un numero crescente di evidenze suggerisce un ruolo del sistema incretinico sulla regolazione del metabolismo osseo. I dati clinici disponibili sembra che indichino che gli

analoghi del GLP-1 (liraglutide, exenatide, lixisentaide) e gli inibitori di DPP-4 (vidagliptin, saxagliptin, sitagliptin, linagliptin) siano associati a un effetto neutrale o moderatamente positivo sulla salute ossea. È importante evidenziare, tuttavia, che nella maggior parte di questi studi vi è il limite che le fratture sono state registrate come eventi avversi e non come obiettivi primari o secondari.

Dati preclinici sugli analoghi del GLP-1

Le evidenze riguardanti gli effetti degli analoghi del GLP-1 sul tessuto osseo indicano un ruolo di questa categoria di farmaci nell'aumentare il processo di formazione ossea e nel diminuire il riassorbimento. È stata inoltre rilevata la presenza dei recettori GLP-1, GLP-2 e GIP sulle cellule osteoblastiche umane (85) e nei modelli animali diabetici (86). Studi in vitro dimostrano inoltre che gli analoghi del GLP-1 agiscono sulla formazione ossea aumentando l'espressione di OCN (87) e diminuendo l'espressione di PPAR γ prevenendo il differenziamento delle BMPC in adipociti (88). Questi risultati sono stati anche confermati in vivo in diversi modelli murini in presenza e non di diabete (35).

È stata inoltre dimostrata l'interazione degli analoghi del GLP-1 con il Wnt signaling che ha l'effetto di promuovere la formazione ossea. Negli osteociti di modelli murini e in vivo nei ratti è stata osservata una diminuzione della sclerostina in seguito a trattamento con exendin-4 (87). In aggiunta, è stato anche dimostrato l'effetto della liraglutide sul Wnt signaling agendo sui mRNA esosomiali del midollo osseo (89).

Il GLP-1 agisce anche sulla qualità ossea. È stato riscontrato che l'osso trabecolare di ratti diabetici e insulino-resistenti mostrava un grado di anisotropia elevato che si riduceva però dopo somministrazione di GLP-1 (90). Inoltre, topi knock-out per GLP-1 avevano una ridotta resistenza ossea rispetto ai topi wild type (91). Infine, trattamenti con exenedina-4 (86) e liraglutide (92) in modelli animali aumentavano la densità minerale ossea. Sono stati raccolti anche limitati ma interessanti dati riguardo la regolazione del riassorbimento osseo attraverso vie di segnale differenti: aumentando i livelli di OPG/RANKL (89) e i livelli di espressione della calcitonina (93).

Dati preclinici sugli inibitori di DPP-4

Sono stati raccolti dati contrastanti riguardo gli inibitori dei DPP-4 nel loro ruolo sulla formazione ossea e ci sono

inoltre poche evidenze sulla relazione tra questi farmaci e il riassorbimento osseo. Saxagliptin riduce l'espressione di Runx2 e OCN, la produzione di collagene di tipo 1 e la mineralizzazione mentre aumenta l'espressione di PPAR γ nelle BMPC e nei precursori degli osteoblasti (94). D'altro lato, è stato anche osservato un effetto neutrale o lievemente positivo degli inibitori di DPP-4 sul differenziamento degli osteoblasti (95) e della densità minerale ossea in ratti adulti non diabetici sottoposti a ovariectomia (35). Anche sugli effetti del sitagliptin sui parametri della qualità ossea risultano esserci dati contrastanti. In topi wild type sottoposti a dieta ad alto contenuto calorico è stato registrato un aumento della BMD volumetrica e della microarchitettura trabecolare (96), ma è stata anche riportata un'alterazione della microarchitettura delle ossa lunghe a seguito di trattamento con inibitori DPP-4 (94). Sono stati inoltre riscontrati effetti neutrali qualità dell'osso trabecolare e corticale in topi diabetici trattati con inibitori dei DPP-4 (95). Nei ratti nei quali il diabete era stato indotto con streptozotocina (STZ) si è notato un miglioramento della struttura dell'osso trabecolare e ridotti livelli sierici di CTX rispetto ai ratti non diabetici (97).

Dati clinici

In letteratura sono presenti diversi dati sugli effetti degli inibitori dei DPP-4 e degli analoghi del GLP-1 sulla BMD che riportano un effetto complessivo positivo o neutrale (35). Nello specifico, uno studio di Iepsen et al. dimostra che la liraglutide è in grado di prevenire la diminuzione della massa ossea in seguito a restrizione calorica (98).

In termini di fratture, una prima metanalisi escludeva effetti degli analoghi del GLP-1 sul rischio di frattura (99). Tuttavia, il numero di fratture totali riportate era esiguo perché ne vennero registrate solo 19 (13 per gli analoghi del GLP-1 e 6 per i farmaci comparativi) (99). Successivamente, nel 2015, un'ulteriore metanalisi di Su et al. evidenziò un differente profilo del rischio di fratture in base alla tipologia di analoghi del GLP-1 somministrati. In particolare, la liraglutide era associata a una significativa riduzione del rischio di frattura (MH-OR=0.38, 95 % CI, 0.17-0.87), mentre l'exenatide era associata ad un aumento degli eventi fratturativi (MH-OR=2.09, 95 % CI, 1.03-4.21) (100). Un'ulteriore metanalisi ad opera di Driesen et al. mostrava che gli analoghi del GLP-1 non erano associati a una diminuzione del rischio di frattura RR di

1.03 (95% CI, 0.87-1.22). È da notare però che l'autore ha considerato solo due grandi studi di coorte, effettuati sulla popolazione britannica (*Clinical Practice Research Data-link*, CPRD, database) e sulla popolazione danese (*Danish National Health Service*), senza effettuare alcuna distinzione sulla tipologia di analoghi del GLP-1 somministrati (101). Infine, un'ulteriore recente metanalisi conferma la riduzione del rischio di frattura per quanto riguarda la liraglutide e la lixisenatide (102). Per quanto riguarda gli inibitori dei DPP-4 sono stati effettuati 2 grandi trials: il SAVOR-TIMI 53 Trial, effettuato sull'utilizzo del saxagliptin (soggetti trattati con saxagliptin= 8.280 e soggetti trattati con placebo= 8.212) (103) e il Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin" (TECOS), condotto sul sitagliptin (soggetti trattati con sitagliptin=7.332 e soggetti trattati con placebo=7.339) (104). Entrambi non hanno mostrato alcuna associazione tra l'utilizzo degli inibitori dei DPP-4 e il rischio di frattura. Sono state pubblicate in seguito, 3 metanalisi sull'utilizzo degli inibitori dei DPP-4 e il rischio di frattura. La prima, condotta da Monami et al., che ha analizzato 28 trials arruolando più di 11.000 pazienti trattati con inibitori dei DPP-4, ha evidenziato una riduzione del rischio di frattura (OR: 0.60; 95% CI, 0.37-0.99) anche dopo l'esclusione dei farmaci messi a confronto come TZD e sulfaniluree (105). D'altra parte, Yung (106) e Driessen (101) riportarono un aumento del rischio di frattura dopo trattamento con inibitori dei DPP-4. Tuttavia, i risultati della metanalisi di Yung suggerivano alcune differenze in merito alle fratture in base al tipo di inibitore dei DPP-4 utilizzato. Nello specifico, alogliptin sembrava avere un effetto positivo sulle fratture a confronto con il linagliptin e il saxagliptin e risultati simili furono anche ottenuti per il sitagliptin se comparato al saxagliptin (106).

Inibitori SGLT2

Gli inibitori dei co-trasportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2) (canaglifozin, empagliflozin, dapagliflozin and ertugliflozin) sono una nuova generazione di farmaci ai quali sono attribuiti promettenti effetti per la gestione del metabolismo del glucosio e del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti sia da DMT2 che da DMT1. Queste molecole inibiscono il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale dei reni, aumentando quindi l'escrezione di glucosio nelle urine e ottenendo così un miglioramento del controllo glicemico e una riduzione del

peso corporeo e della pressione sanguigna nei pazienti con diabete (107).

Dati preclinici

A differenza delle altre classi di farmaci sopra citati, gli inibitori SGLT2 non sono stati rilevati sulle cellule degli osteoblasti e degli osteoclasti (108). Tuttavia, alcuni studi condotti su modelli animali suggeriscono che il canaglifozin potrebbe avere un effetto negativo sulla salute delle ossa riducendo la resistenza in topi diabetici e la microarchitettura trabecolare sia in topi diabetici che non diabetici (109). Una possibile spiegazione risiede nello sviluppo di una condizione di iperparatiroidismo secondario all'aumento di perdita di calcio urinario, fibroblast growth factor 23 (FGF23) e PTH (109-110). Sono necessari ulteriori studi per indagare gli effetti degli inibitori SGLT2 sulla microarchitettura e la mineralizzazione ossea negli uomini.

Dati clinici

Dati effettuati sui modelli animali e sugli uomini sembrano suggerire che il canaglifozin e l'ertugliflozin potrebbero aumentare i markers di riassorbimento osseo mentre il dapagliflozin e l'empagliflozin potrebbero non avere alcun effetto sul turnover osseo (110). Nel clinical trial di fase III placebo-controllo effettuato su pazienti affetti da DMT2 è stato rilevato che il trattamento con canaglifozin riduceva la BMD totale dell'anca, ma gli autori hanno anche osservato che la perdita di peso a seguito del trattamento era responsabile del 40% di differenza nella BMD (111). D'altro lato, non è stato riportato nessun cambiamento di BMD dopo utilizzo di ertugliflozin (112) e dapagliflozin (113).

Diversi studi hanno anche investigato gli effetti degli inibitori SGLT2 sull'incidenza del rischio di fratture. In pazienti trattati con empagliflozin, le fratture ossee sono state registrate come evento avverso ma non è stato riscontrato nessun aumento del rischio di frattura (110). Inoltre, un'analisi combinata di trial clinici di fase I-III su empagliflozin con più di 12.000 pazienti non ha dimostrato alcun aumento nel rischio di frattura (114). Solo una ricerca condotta su pazienti affetti da normale a moderata alterazione della funzione renale ha mostrato che il trattamento con alte dosi di dapagliflozin causa più fratture rispetto a basse dosi di dapagliflozin o al placebo (115). Sebbene, in questo trial, i pazienti trattati

con dapagliflozin avessero un alto tasso di neuropatia e ipotensione ortostatica (115) ed entrambe le condizioni potrebbero essere alla base dell'aumento del rischio di fratture. Watts et al. hanno confermato l'effetto negativo del canagliflozin sul metabolismo osseo in uno studio clinico effettuato sugli umani (116). Infatti, nella prima fase del trial clinico CANVAS è stato registrato un significativo aumento delle fratture nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto a quelli trattati con placebo (116). Le successive analisi effettuate sul CANVAS e, più recentemente, sullo studio CREDENCE hanno dimostrato un effetto neutrale di questi farmaci sull'osso. In uno studio di coorte condotto in Svezia e in Danimarca che ha incluso più di 17.000 pazienti che hanno iniziato il trattamento con gli inibitori SGLT2 (dapagliflozin, 61%; empagliflozin, 38%; canagliflozin, 1%) rispetto allo stesso numero di pazienti sottoposti invece a trattamento con gli analoghi del GLP-1, non è stato rilevato nessun incremento sul rischio di frattura (117). Stessi risultati sono emersi in un altro studio caso- controllo effettuato su più di 200.000 soggetti in Germania dove è stato comparato l'utilizzo degli inibitori SGLT2+metformina verso quelli che prendevano metformina+inibitori DPP-4 (118). Inoltre, in uno studio di coorte americano condotto su 80.000 pazienti trattati con canagliflozin, rispetto allo stesso numero di pazienti trattati con analoghi del GLP-1, non sono emerse differenze tra i due gruppi in termini di fratture (119).

In ultimo, sono state condotte diverse metanalisi al fine di analizzare il potenziale effetto negativo degli inibitori SGLT2 sul rischio di frattura. Tang ha dimostrato che il canagliflozin (OR: 1.15, 95% CI, 0.71-1.88), il dapagliflozin (OR: 0.68; 95% CI, 0.37-1.25), e l'empagliflozin (OR: 0.93; 95% CI, 0.74-1.18) non erano associati a un aumento del rischio di fratture rispetto al placebo e non sono emerse differenze tra le tre molecole neanche in altri 38 trial clinici randomizzati (RCT) (n=30.384) (120). Infine, Ruanpeng in una metanalisi condotta su 20 RCT (n=8.286) (121), Azharuddin, in una metanalisi condotta su 40 RCT (n=32.343) (122) e Li, in una metanalisi condotta su 27 RCT (n=20.895) (123), non hanno osservato alcun incremento del rischio di frattura nel gruppo trattato con inibitori SGLT2 rispetto al gruppo di controllo con placebo. Da sottolineare il commento di alcuni autori che hanno portato all'attenzione la breve durata dei trattamenti o del follow-up che potrebbero rappresentare un bias per lo studio del rischio di fratture. In ultima analisi sono necessari ulteriori stu-

di prospettici per riuscire a capire più accuratamente il ruolo degli inibitori SGLT2 sul rischio di fratture.

Insulina

L'effetto anabolico e gli altri meccanismi d'azione dell'insulina sull'osso sono ben noti. Per questo motivo si pensa che l'insulina non possa avere da sola un effetto negativo sul metabolismo osseo. Nonostante siano state osservate alterazioni della formazione e del riassorbimento osseo in pazienti affetti da DMT2 trattati con insulina (124), la terapia non è mai stata associata ad un aumento del rischio di fratture (125). In un altro studio con più di 12.000 pazienti diabetici, il trattamento con insulina è stato associato a un aumento del rischio di fratture rispetto al trattamento con metformina e sulfaniluree o con la sola metformina. Inoltre, l'insulina, a prescindere dal regime terapeutico utilizzato, era associata a un aumento del 38% di fratture tra i pazienti affetti da DMT2, con una stima del numero di fratture del braccio di 82 (95% CI, 32-416) (126). D'altronde, i pazienti affetti da DMT2 trattati con insulina, a meno che non siano dei LADA mal diagnosticati (127), hanno una lunga storia di malattia, spesso un cattivo controllo glicemico e complicanze multiple come neuropatia e retinopatia; tutti questi fattori insieme potrebbero aumentare le alterazioni sul metabolismo osseo. Inoltre, il più importante effetto collaterale dell'insulina è l'ipoglicemia, che di per sé aumenta il rischio di cadute e quindi di fratture. Per tutte queste ragioni è molto complicato studiare l'effetto della terapia insulinica sullo scheletro in assenza di bias.

GESTIONE CLINICA: PREVENZIONE, PREDIZIONE E TRATTAMENTO

Predizione del rischio di frattura

Come già sottolineato, la BMD potrebbe sottostimare il rischio di frattura soprattutto nel DMT2 e dovrebbero essere individuati altri fattori per la predizione di tale rischio. Nella popolazione generale, è stato dimostrato che il FRAX è un utile strumento utilizzato a tale scopo ma potrebbe sottostimare il rischio di fratture in DMT2. In soggetti diabetici anziani, la BMD del collo del femore e il punteggio del FRAX erano associati al rischio di frattura dell'anca ma non della colonna. Tuttavia, in questi pazienti affetti da DMT2 rispetto ai soggetti non diabetici, il rischio di frattura è risultato essere più elevato in relazio-

ne alla BMD e all'età o in relazione al punteggio del FRAX (128). In particolare, analizzando le differenze medie in termini di T-score tra le due coorti, è stato osservato che il T-score delle donne affette da DMT2 era associato a un rischio di frattura dell'anca equivalente a quello delle donne non diabetiche con un T-score approssimativamente più basso di 0,5 unità (128). Per questa ragione, al fine di identificare nel migliore dei modi i pazienti soggetti a un maggior rischio, è stato proposto di ridurre il T-score del collo del femore rispetto al FRAX di 0,5 SD nei pazienti diabetici (128). Considerando il rischio di frattura e al di là della BMD e il FRAX nel DMT2, il gruppo di Ferrari a rappresentanza del gruppo "Bone and Diabetes Working Group" della Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (IOF), ha proposto un nuovo algoritmo per l'identificazione precoce dell'osteoporosi nel diabete (129). In particolare, gli autori suggeriscono un intervento clinico basato sul threshold del T-score della BMD di -2 rilevato a livello della colonna e dell'anca nella popolazione di etnia caucasica o basato su una consistente perdita di BMD a seguito di due misurazioni consecutive (i.e. $\geq 5\%$ dopo 2 anni) (129). Per quanto riguarda invece il FRAX, gli autori suggeriscono di considerare i pazienti DMT2 come se fossero affetti da artrite reumatoide in fase di compilazione dell'algoritmo FRAX (129). Quindi, sarebbero identificati più pazienti a rischio di frattura in uno stadio iniziale e potrebbero essere iniziati precocemente i trattamenti di prevenzione.

Il punteggio dell'osso trabecolare (Trabecular Bone Score, TBS) è un altro utile strumento che potrebbe significativamente predire il rischio di fratture nella popolazione generale, indipendentemente dal FRAX (130). TBS è un parametro strutturale derivato da un normale esame DXA che correla con la microarchitettura trabecolare, come espressione del numero e della disposizione spaziale delle trabecole. Entrambi DMT1 e DMT2 sono associate a un minore TBS rispetto alla popolazione non diabetica e recenti studi dimostrano che il TBS potrebbe essere utile nel predire il rischio di fratture anche nella popolazione diabetica. In uno studio cross-sectional condotto nel DMT1, il TBS appariva significativamente più basso rispetto ai controlli, specialmente nei pazienti che avevano avuto fratture (131). Nonostante livelli più elevati di BMD, il TBS risultava inferiore in uomini e donne affette da DMT2 (132). In un'ampia analisi retrospettiva effettuata su donne in postmenopausa affette da DMT2,

si è osservata una riduzione del TBS lombare nonostante una più elevata BMD (133). Questi dati sono stati anche confermati in una larga coorte di pazienti nello studio Fracture RiSk Brussels Epidemiological Enquiry (FRISBEE) (134). Infine, Leslie et al. hanno utilizzato il registro BMD Manitoba (135) per comparare 4 metodi al fine di migliorare la predizione del FRAX: includere l'input dell'artrite reumatoide, aggiustare il punteggio secondo il TBS, ridurre il T-score del collo del femore di 0,5 SD e aumentare il punteggio dell'età di 10 anni. I risultati evidenziano che, l'introduzione di tutti questi metodi, attenua l'effetto del diabete, ma nessuno dei metodi preso singolarmente è ottimale per la predizione delle fratture. Inoltre, solo il TBS è una metodologia che può essere applicata alla popolazione generale (135).

Trattamento

Non sono ancora stati effettuati RCT per valutare direttamente l'impatto di terapie attive sull'osso per la prevenzione del rischio di frattura nel diabete. Di conseguenza, il razionale per l'utilizzo delle terapie anti-osteoporosi per i pazienti diabetici si basa su un numero limitato di studi osservazionali e analisi post-hoc effettuate su sottogruppi di pazienti arruolati per RCT che valutavano come obiettivo primario i pazienti osteoporotici (129).

Alendronato

In una post-hoc analisi del *Fracture Intervention Trial* (FIT), gli autori dimostrano che il diabete non impatta sull'effetto dell'alendronato sull'aumento della BMD rispetto al placebo (136). Tuttavia, il numero dei pazienti affetti da DMT2 era limitato con conseguente power statistico inadeguato a dimostrare un effetto significativo sulla prevenzione delle fratture. Tuttavia, due studi di coorte danesi (137-138) hanno confermato che il diabete, sia in assenza che in presenza di complicanze, non influisce sul rischio di frattura in pazienti trattati con alendronato.

Risedronato

In una post-hoc analisi di un trial clinico di fase III condotto in Giappone, Inoue et al. mostrano la sicurezza e l'efficacia del Risedronato nel sopprimere il turnover osseo e nell'incrementare la BMD anche nei soggetti con DMT2 (139).

Raloxifene

Raloxifene (un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni) sembra avere un'efficacia nell'aumentare la BMD e nel ridurre il rischio di fratture vertebrali anche in individui affetti da diabete (MORE trial) (140-141).

Teriparatide

Analisi post-hoc derivanti dallo studio DANCE (*Direct Analysis of Non-vertebral Fractures in the Community Experience*) hanno dimostrato che la riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali, l'aumento di BMD e la riduzione del dolore alla schiena erano simili nel DMT2 e nei soggetti non diabetici durante il trattamento effettuato con teriparatide (142). Recentemente, sono emerse caratteristiche comparabili da analisi integrate di 4 studi osservazionali differenti (143) che includevano: lo studio DANCE (144), lo *European Forsteo Observational Study* (EFOS) (145), l'*Extended Forsteo Observational Study* (ExFOS) (146) e il *Japan Fracture Observational Study* (JFOS) (147). Nella popolazione totale proveniente da questi studi, gli autori hanno registrato una riduzione simile delle fratture vertebrali, non vertebrali e delle fratture d'anca in tutti i sottogruppi dei pazienti diabetici. Diversamente, la riduzione del tasso di fratture cliniche era superiore nei diabetici rispetto ai controlli.

Al momento non sono disponibili studi riguardo l'effetto dei bisfosfonati (es. acido zolendronico, ibandronato e denosumab) sui cambiamenti di BMD e sull'efficacia anti-fratturativa nel diabete. In conclusione, le poche evidenze a disposizione suggeriscono che i pazienti affetti da diabete dovrebbero ricevere i trattamenti disponibili contro l'osteoporosi nello stesso modo dei pazienti non diabetici.

PREVENZIONE

Nonostante il diabete sia correlato a un incremento del rischio di fratture, la prevenzione primaria delle fratture da fragilità nella pratica clinica è impegnativa, ma è imperativo identificare delle strategie di prevenzione. Dal momento che i pazienti affetti da DMT1 e DMT2 sono spesso carenti di vitamina D, il medico curante dovrebbe prestare particolare attenzione all'integrazione di questa vitamina in entrambi i casi di diabete. Si dovrebbe in aggiunta consigliare un cambiamento nello stile di vita volto ad aumentare l'attività fisica (per rinforzare la mas-

sa muscolare e ridurre il rischio di cadute (2)) unitamente a suggerire il corretto apporto di calcio e vitamina K (148). Sebbene il controllo glicemico e la prevenzione delle complicanze diabetiche potrebbero prevenire la fragilità ossea, le linee guida sconsigliano degli standard troppo severi di HbA1c soprattutto negli anziani e in quei soggetti a più alto rischio di fratture.

CONCLUSIONI

In conclusione, è ben stabilito che il DMT1 e il DMT2 sono associati ad un aumento del rischio di fratture. La fisiologia della fragilità ossea nel diabete ancora non è ben definita. Ci sono diversi pathway che potrebbero contribuire all'effetto negativo del diabete sul metabolismo osseo, la maggior parte dei quali è anche associato agli effetti cronici dell'iperglicemia, all'accumulo di "Advanced glycation end products" (AGEs) e alle complicanze. Nel contesto clinico, la valutazione del rischio di frattura risulta essere difficile da determinare nei pazienti diabetici, specialmente in quelli con DMT2. Tuttavia, la combinazione della misurazione della BMD, insieme all'utilizzo di altri strumenti come il FRAX o il TBS, può aiutare il clinico a identificare precocemente quei pazienti a più alto rischio di frattura. Inoltre, risulta rilevante il ruolo giocato dalle terapie anti-diabetiche in utilizzo nella pratica clinica. I medici dovrebbero: 1) evitare un controllo troppo severo della glicemia nei pazienti anziani e a più alto rischio di fratture; 2) implementare le misure preventive al fine di evitare episodi ipoglicemici e cadute. Infine, andrebbero eseguiti più trials clinici per capire se i farmaci a disposizione per il trattamento dell'osteoporosi abbiano effetti benefici sulla salute ossea anche nei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81, 2018.
2. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein MML, Leslie W, Rubin M, et al. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(2): 159-73, 2016.

3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20(7): 1185-94, 2005.
4. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 9(1): e024067, 2019.
5. 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.
6. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med* 32(9): 1134-42, 2015.
7. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 18(4): 427-44, 2007.
8. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 27(1): 219-28, 2016.
9. Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, Koritko SS, Cairoli E, Grossi E, Beck-Peccoz P, Chiodini I, Shepelkevich AP. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* 34(10): 2186-91, 2011.
10. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of Morphometric Vertebral Fractures in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36(6): 1635-40, 2013.
11. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, Pantano AL, Suraci C, Altomare M, Strollo R, Manfrini S, Pozzilli P, Schwartz AV, Napoli N. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone* 125: 194-99, 2019.
12. Armas LAG, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone* 50(1): 91-6, 2012.
13. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof 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-R157, 2017.
14. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge E-M, Langdahl BL, Handberg A, Vestergaard P. Bone Structure and Predictors of Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(3): 928-36, 2016.
15. Slade JM, Coe LM, Meyer RA, McCabe LR. Human bone marrow adiposity is linked with serum lipid levels not T1-diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 26(1): 1-9, 2012.
16. Abdalrahman N, McComb C, Foster JE, Lindsay RS, Drummond R, McKay GA, Perry CG, Ahmed SF. The relationship between adiposity, bone density and microarchitecture is maintained in young women irrespective of diabetes status. *Clinical Endocrinology* 87(4): 327-35, 2017.
17. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR, Study of Osteoporotic Features Research. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(1): 32-8, 2001.
18. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(9): 3404-10, 2006.
19. Ni Y, Fan D. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 96(51): e8811, 2017.
20. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, Orwoll E, Strotmeyer ES, Hoffman AR, Barrett-Connor E, Black DM, and G. Osteoporotic Fractures in Men Study Research. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 63-9, 2018.
21. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res*(232): 210-16, 1988.
22. Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, Kerckhofs G, Vandamme K. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Fracture Healing. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 6, 2018.
23. Martinez-Laguna D, Nogues X, Abrahamsen B, Reyes C, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. Excess of all-cause mortality after a fracture in type 2

- diabetic patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 28(9): 2573-81, 2017.
24. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 44(7): 775-82, 1995.
 25. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, Kousteni S, Rubin MR. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(9): 3240-50, 2012.
 26. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge E-M, Langdahl BL, Handberg A, Vestergaard P. Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone* 83: 149-55, 2016.
 27. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, Canzonieri E, Tringali G, Fiore CE. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(10): 3744-50, 2012.
 28. van Lierop AH, Hamdy NaT, van der Meer RW, Jonker JT, Lamb HJ, Rijzewijk LJ, Diamant M, Romijn JA, Smit JWA, Papapoulos SE. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 166(4): 711-16, 2012.
 29. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 98(10): 4030-37, 2013.
 30. Heilmeyer U, Carpenter DR, Patsch JM, Harnish R, Joseph GB, Burghardt AJ, Baum T, Schwartz AV, Lang TF, Link TM. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. *Osteoporos Int* 26(4): 1283-1293, 2015.
 31. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof 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-R157, 2017.
 32. Mitchell A, Fall T, Melhus H, Wolk A, Michaëlsson K, Byberg L. Type 2 Diabetes in Relation to Hip Bone Density, Area, and Bone Turnover in Swedish Men and Women: A Cross-Sectional Study. *Calcified Tissue International* 103(5): 501-11, 2018.
 33. Jiajue R, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Cui L, Yin J, Xu L, Xia W (2014). Suppressed bone turnover was associated with increased osteoporotic fracture risks in non-obese postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 25(8): 1999-2005.
 34. Holloway-Kew KL, De Abreu LLF, Kotowicz MA, Sajjad MA, Pasco JA. Bone Turnover Markers in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Calcif Tissue Int* 104(6): 599-604, 2019.
 35. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, 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.
 36. Zhen D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 24(5): 334-44, 2010.
 37. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 635(1-3): 231-36, 2010.
 38. Mu W, Wang Z, Ma C, Jiang Y, Zhang N, Hu K, et al. Metformin promotes the proliferation and differentiation of murine preosteoblast by regulating the expression of sirt6 and oct4. *Pharmacol Res* 129:462-74, 2018.
 39. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 48(7): 1292-9, 2005.
 40. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 23(8): 1334-42, 2008.
 41. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 55(11): 2929-37, 2012.
 42. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 31(5): 845-51, 2008.
 43. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic el-

- derly men: the MrOS study. *Diabetologia* 57(10): 2057-65, 2014.
44. Salari-Moghaddam A, Sadeghi O, Keshteli AH, Larijani B, Esmailzadeh A. Metformin use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 30: 1167-73, 2019.
45. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A Meta-Analysis Of The Hypoglycemic Risk In Randomized Controlled Trials With Sulphonylureas In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16(9): 833-40, 2014.
46. Ma P, Gu B, Ma J, Lingling E, Wu X, Cao J, et al. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism* 59(3): 359-66, 2010.
47. Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. Extrapancratic roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. *Arch Oral Biol* 56(4): 307-316, 2011.
48. Fronczek-Sokoł J, Pytlik M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 66(3): 412-7, 2014.
49. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 31(2): 199-203, 2008.
50. Losada E, Soldevila B, Ali MS, Martínez-Laguna D, Nogués X, Puig-Domingo M, et al. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case-control study. *Osteoporos Int* 29(9): 2079-86, 2018.
51. 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.
52. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, Rosen CJ, Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPARgamma2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 106(2): 232-246, 2009.
53. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U-I, Kubota N, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 113(6): 846-55, 2004.
54. Sardone LD, Renlund R, Willett TL, Fantus IG, Gryn-pas MD. Effect of rosiglitazone on bone quality in a rat model of insulin resistance and osteoporosis. *Diabetes* 60(12): 3271-8, 2011.
55. Patel JJ, Butters OR, Arnett TR. PPAR agonists stimulate adipogenesis at the expense of osteoblast differentiation while inhibiting osteoclast formation and activity. *Cell Biochem Funct* 32(4): 368-77, 2014.
56. Sorocéanu MA, Miao D, Bai X-Y, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 183(1): 203-16, 2004.
57. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 148(6): 2669-80, 2007.
58. Beck GR, Khazai NB, Bouloux GF, Camalier CE, Lin Y, Garneys LM, et al. The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 161(3): 145-55, 2013.
59. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 30(9): RC26-30, 2007.
60. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int* 28(11): 3261-9, 2017.
61. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D, Mabilieu G. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 287(28): 23517-26, 2012.
62. Gustafson B, Eliasson B, Smith U. Thiazolidinediones increase the wingless-type MMTV integration site family (WNT) inhibitor Dickkopf-1 in adipocytes: a link with osteogenesis. *Diabetologia* 53(3): 536-40, 2010.
63. Tsirella E, Mavranakas T, Rager O, Tsartsalis S, Kallaras K, Kokkas B, et al. Low dose pioglitazone does not affect bone formation and resorption markers or bone mineral density in streptozocin-induced diabetic rats. *J Physiol Pharmacol* 63(2): 201-4, 2012.
64. Syversen U, Stunes AK, Gustafsson BI, Obrant KJ, Nord-sletten L, Berge R, et al. Different skeletal effects of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)alpha agonist fenofibrate and the PPARgamma agonist pioglitazone. *BMC Endocr Disord* 9: 10, 2009.

65. Krause U, Harris S, Green A, Ylostalo J, Zeitouni S, Lee N, et al. Pharmaceutical modulation of canonical Wnt signaling in multipotent stromal cells for improved osteoinductive therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(9): 4147-52, 2010.
66. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill G a, Shockley KR, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 148(2): 903-11, Syversen U, Stunes AK, Gustafsson BI, Obrant KJ, Nordsletten L, Berge R, et al. Different skeletal effects of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)alpha agonist fenofibrate and the PPARgamma agonist pioglitazone. *BMC Endocr Disord* 9: 10, 2007.
67. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res* 60(6): 1604-8, 2000.
68. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, Avtanski D, Park A, Patel P, et al. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11): 6099-105, 2005.
69. Seto-Young D, Avtanski D, Parikh G, Suwandhi P, Strizhevsky M, Araki T, et al. Rosiglitazone and pioglitazone inhibit estrogen synthesis in human granulosa cells by interfering with androgen binding to aromatase. *Horm Metab Res* 43(4): 250-6, 2011.
70. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9): 3349-54, 2006.
71. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 28(7): 759-71, 2011.
72. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2): 592-600, 2010.
73. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med* 6(9): e1000154, 2009.
74. Bilik D, McEwen LN, Brown MB, Pomeroy NE, Kim C, Asao K, et al. Thiazolidinediones and fractures: evidence from translating research into action for diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95(10): 4560-65, 2010.
75. Kahn SE, Haffner SM, Heise M a, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355(23): 2427-43, 2006.
76. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180(1): 32-9, 2009.
77. Pavlova V, Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta- Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 18(5): 502-7, 2018.
78. Hsiao F-Y, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients: a Taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia* 53(3): 489-96, 2010.
79. Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 15(8): 491-6, 2009.
80. Bazelier MT, Vestergaard P, Gallagher AM, van Staa T-P, Cooper C, Leufkens HGM, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: disease or drugs? *Calcif Tissue Int* 90(6): 450-7, 2012.
81. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 68: 115-23, 2014.
82. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681): 2125-35, 2009.
83. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn A-R. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 32(3): 187-202, 2009.
84. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299(13): 1561-73, 2008.
85. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJM, Fraser WD. Receptors and effects of gut hor-

- mones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol* 11: 12, 2011.
86. Kim J-Y, Lee S-K, Jo K-J, Song D-Y, Lim D-M, Park K-Y, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci* 92(10): 533-40, 2013.
87. 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.
88. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez MDM, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(3): E634-43, 2010.
89. Li J, Fu L-Z, Liu L, Xie F, Dai R-C. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist Liraglutide Alters Bone Marrow Exosome-Mediated miRNA Signal Pathways in Ovariectomized Rats with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit* 23: 5410-9, 2017.
90. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 84(6): 453-61, 2009.
91. Mabilieu G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *J Endocrinol* 219(1): 59-68, 2013.
92. Raun K, von Voss P, Gotfredsen CF, Golozoubova V, Rolin B, Knudsen LB. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes* 56(1): 8-15, 2007.
93. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 149(2): 574-9, 2008.
94. Sbaraglini ML, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD. Saxagliptin affects long-bone microarchitecture and decreases the osteogenic potential of bone marrow stromal cells. *Eur J Pharmacol* 727C: 8-14, 2014.
95. Gallagher EJ, Sun H, Kornhauser C, Tobin-Hess A, Epstein S, Yakar S, et al. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on bone in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 30(3): 191-200, 2014.
96. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynbas MD. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology* 152(2): 457-67, 2011.
97. Glorie L, Behets GJ, Baerts L, De Meester I, D'Haese PC, Verhulst A. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(5): E447-55, 2014.
98. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 100(8): 2909-17, 2015.
99. Mabilieu G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 6(3): 260-6, 2014.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, Adler A, Bethel MA, Buse JB, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes, Obes Metab* 19(1): 78-86, 2017.
104. 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.
105. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures:

- a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 34(11): 2474-6, 2011.
106. Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai T, Chai S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Reboldi G, editor. *PLoS One* 12(12): e0187537, 2017.
 107. Cavallari I, Maddaloni E. Cardiovascular effects of SGLT-2 inhibitors: What we have learned from cardiovascular outcome trials and what we still need to understand. *Diabetes Metab Res Rev* 35(4): e3124, 2019.
 108. Thrailkill KM, Nyman JS, Bunn RC, Uppuganti S, Thompson KL, Lumpkin CK, et al. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone* 94: 141-51, 2017.
 109. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone* 82: 101-7, 2016.
 110. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. *Front Pharmacol* 9: 1517, 2019.
 111. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1): 44-51, 2016.
 112. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pascu R, Saur D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 20(3): 520-9, 2018.
 113. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 16(2): 159-69, 2014.
 114. Kohler S, Kaspers S, Salsali A, Zeller C, Woerle HJ. Analysis of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Empagliflozin in Pooled Data From Placebo-Controlled Trials and a Head-to-Head Study Versus Glimepiride. *Diabetes Care* 41(8): 1809-16, 2018.
 115. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 85(4): 962-71, 2014.
 116. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1): 157-66, 2016.
 117. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 363: k4365, 2018.
 118. Schmedt N, Andersohn F, Walker J, Garbe E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of fractures of the upper or lower limbs in patients with type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes, Obes Metab* 21(1): 52-60, 2019.
 119. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med* 170(3): 155, 2019.
 120. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 18(12): 1199-206, 2016.
 121. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 33(6): e2903, 2017.
 122. Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, Sharma M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 146: 180-90, 2018.
 123. Li X, Li T, Cheng Y, Lu Y, Xue M, Xu L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35(7): e3170, 2019.
 124. Stage TB, Christensen M-MH, Jørgensen NR, Beck-Nielsen H, Brøsen K, Gram J, et al. Effects of metformin, rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. *Bone* 112: 35-41, 2018.

125. Schwartz A V. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia* 60(7): 1170-9, 2017.
126. Losada-Grande E, Hawley S, Soldevila B, Martinez-Laguna D, Nogues X, Diez-Perez A, et al. Insulin use and Excess Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity-Matched cohort analysis. *Sci Rep* 7(1): 3781, 2017.
127. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13(11): 674-86, 2017.
128. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305(21): 2184-92, 2011.
129. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 29(12): 2585-96, 2018.
130. McCloskey E V, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31(5): 940-8, 2016.
131. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Lehmann T, Hans D, Lamy O, et al. Trabecular bone score in type 1 diabetes--a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 27(1): 127-33, 2016.
132. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2): 475-82, 2015.
133. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 98(2): 602-9, 2013.
134. Baleanu F, Bergmann P, Hambye AS, Dekelver C, Iconaru L, Cappelle SI, et al. Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A study from the FRISBEE cohort. *Int J Clin Pract* 73(5): e13347, 2019.
135. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res* 33(11):1923-30, 2018.
136. Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL, fracture intervention trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 27(7): 1547-53, 2004.
137. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Gerstoft F, Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment-a Danish case-control study. *Osteoporos Int* 28(1): 321-8, 2017.
138. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 88(3): 209-14, 2011.
139. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 98(2): 114-22, 2016.
140. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 19(5): 764-72, 2004.
141. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw K-T, et al. Effects of Raloxifene on Fracture Risk in Postmenopausal Women: The Raloxifene Use for The Heart Trial. *J Bone Miner Res* 23(1): 112-20, 2007.
142. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 91: 152-8, 2016.
143. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 116: 58-66, 2018.
144. Silverman S, Miller P, Sebba A, Weitz M, Wan X, Alam J, et al. The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year non-vertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int* 24(8): 2309-17, 2013.
145. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 85(6): 484-93, 2009.
146. Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou C-L, Marin F, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Fracture Rate, Quality of

Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 99(3): 259-71, 2016.

147. Soen S, Fujiwara S, Takayanagi R, Kajimoto K, Tsujimoto M, Kimura S, et al. Real-world effectiveness of daily teriparatide in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: final results from the 24-month Japan Fracture Observational Study (JFOS). *Curr Med Res Opin* 33(11): 2049-56, 2017.
148. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 70: 57-71, 2017.