

GRUPPO DI LAVORO INTERSOCIETARIO SID - SIE - SIGG - SIOT

La fragilità ossea nel paziente con diabete mellito

SID: Nicola Napoli, Caterina Conte, Flavia Tramontana, Francesco Purrello

SIE: Claudio Marcocci, Giovanni De Gennaro

SIGG: Raffaele Antonelli Incalzi, Carmelinda Ruggiero, Raffaele Marfella

SIOT: Umberto Tarantino, Rocco Papalia

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Diabete e rischio di frattura	3
1.2 Alterazioni ossee nel diabete	3
1.3 Patogenesi della fragilità ossea nel diabete	4
1.4 Fattori di rischio per frattura specifici del diabete (A•B•C•D & F•G)	5
1.4.1 Age (età)	5
1.4.2 BMD	5
1.4.3 Complicanze del diabete	5
1.4.4 Durata di malattia & farmaci (drugs)	5
1.4.5 Fratture precedenti	6
1.4.6 Glicemia (glycaemic control)	6
1.5 Raccomandazioni esistenti	7
1.6 Le “sfide” poste da diagnosi e trattamento	8
2. RACCOMANDAZIONI	10
2.1 Valutazione del rischio e diagnosi di fragilità ossea	10
2.2 Trattamento	14
2.2.1 Interventi sullo stile di vita	14
2.2.2 Terapia del diabete	17
2.2.3 Prevenzione e terapia della fragilità ossea	23
2.3 Gestione del paziente con diabete e frattura da fragilità	27
2.3.1 Trattamento chirurgico delle fratture nel paziente con diabete	27



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA



2.3.2 Gestione del paziente anziano con diabete e frattura da fragilità: modelli ortogeriatrici	28
3. CONCLUSIONI	30
BIBLIOGRAFIA	32

1. INTRODUZIONE

Il termine “osteopatia diabetica” è utilizzato per descrivere le alterazioni della densità minerale e dei processi di crescita e rimodellamento ossei, come pure l’aumentato rischio di frattura, associati alla presenza di diabete tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2). Sono sempre maggiori le evidenze a supporto del fatto che l’osso dovrebbe essere incluso tra gli organi bersaglio del diabete, e che la fragilità ossea rappresenti quindi una delle possibili complicanze della malattia. Inoltre, il rischio di morte dopo una frattura dell’anca è del 28% più alto negli uomini con DM2 e del 57% più alto nelle donne con DM2 [1]. Questi numeri sono critici se si considera che nella popolazione generale la frattura dell’anca è associata a un aumento della mortalità di 5 o 8 volte fino a tre mesi dopo la frattura, e il rischio rimane elevato per tutta la vita [2].

In considerazione dell’elevata prevalenza di diabete tra le persone anziane, dell’associazione tra diabete e fragilità ossea e dell’ampia diffusione di osteoporosi e osteopenia nel nostro Paese – in cui l’età media della popolazione è in costante crescita, il presente documento ha l’obiettivo di aumentare la consapevolezza sull’associazione tra diabete e fragilità ossea tra i professionisti della salute coinvolti nella cura del diabete, dell’osteoporosi e delle complicanze associate, e di tracciare delle raccomandazioni generali per una migliore gestione del paziente con diabete e fragilità ossea.

1.1 Diabete e rischio di frattura

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che le persone con diabete hanno un rischio di frattura più elevato rispetto agli individui sani [3, 4]. Dati recenti indicano un aumento del rischio di fratture totali (rischio relativo [RR]: 1,32; 95% CI 1,17-1,48; $p < 0,001$) sia nel DM1 che nel DM2 [5], con un rischio generalmente maggiore nel DM1. In un’ampia e recentissima meta analisi di 25 studi di coorte (16 prospettici e 9 retrospettivi), il rischio relativo nei pazienti con **DM1** era 1,51 (95% CI 1,35-1,68; $p < 0,001$) per qualsiasi frattura, 4,35 (95% CI 2,91-6,49; $p < 0,001$) per la frattura dell’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 della caviglia [5]. Nei pazienti con DM1 è stata anche riportata una prevalenza più elevata di fratture vertebrali (24,4 vs. 6,1%) rispetto ai controlli [6]. Il rischio di frattura nel DM1 è aumentato a tutte le età e in entrambi i sessi, e le fratture dell’anca si verificano 10-15 anni prima rispetto ai soggetti non diabetici [7]. Gli individui con **DM2** hanno un rischio di frattura aumentato, ma in misura minore rispetto ai soggetti con DM1. Il DM2 è associato ad un aumentato rischio di fratture totali (RR 1,22; IC 95% 1,13-1,31; $p < 0,001$), fratture dell’anca (RR 1,27), fratture del braccio (RR 1,54) e fratture della caviglia (RR 1,15) [5]. Non sono state descritte associazioni significative con fratture dell’avambraccio e vertebrali [5, 8], mentre le fratture del polso e del piede sembrano essere più frequenti nei pazienti con DM2 rispetto ai controlli non diabetici [9-11]. Il rischio di frattura è ulteriormente aumentato nei pazienti con DM2 trattati con insulina [12, 13], così come in quelli con HbA1c elevata [14]. Inoltre, uno studio osservazionale ha mostrato un rischio maggiore nei soggetti con diabete che presentavano episodi ipoglicemici più frequenti [15].

1.2 Alterazioni ossee nel diabete

La fragilità ossea nel DM1 può essere parzialmente spiegata da una densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) lombare e femorale inferiore rispetto ai soggetti non diabetici [16]. D'altro canto, i pazienti con DM2 hanno una BMD maggiore rispetto ai controlli [10, 17] ma, nonostante ciò, presentano un rischio di frattura significativamente maggiore [18], anche dopo aggiustamento per la BMD [9, 10, 19]. Il motivo di questa discrepanza non è stato completamente chiarito, ma è probabile che gli individui con DM2 abbiano una ridotta resistenza ossea a causa di una peggiore qualità ossea, cui concorrono alterazioni di rimodellamento osseo, microarchitettura, forza e composizione della matrice ossea e dei componenti minerali [20]. Anche la sola insulino-resistenza si associa a un aumento della BMD [21], mentre è meno chiaro se l'insulino-resistenza aumenti il rischio di frattura [20].

1.3 Patogenesi della fragilità ossea nel diabete

La patogenesi della fragilità ossea associata al diabete è multifattoriale e non del tutto chiarita. Sono molteplici i possibili fattori implicati. L'**iperglicemia cronica** e la conseguente formazione di **prodotti finali della glicazione avanzata** (*advanced glycation end-products*, AGE) sembrano avere un ruolo importante [22-27]. L'accumulo di AGE nell'osso si verifica fisiologicamente con l'invecchiamento, ma è più accelerato nel diabete [23], dove può contribuire ad aumentare la fragilità ossea [28].

La **riduzione del rimodellamento osseo**, principalmente stimato utilizzando i marcatori biochimici di turnover osseo (*bone turnover markers*, BTM), potrebbe contribuire alla fragilità ossea sia nel DM1 che nel DM2 [4]. È stato ipotizzato che il diabete comprometta la guarigione delle microfratture a livello delle ossa sottoposte a carico meccanico a causa della soppressione della formazione ossea, e che le microfratture accumulate possano predisporre gli individui con diabete a sviluppare fratture [29]. Nonostante la soppressione del rimodellamento osseo abbia verosimilmente un ruolo nel determinare la fragilità ossea nel diabete, è stato recentemente dimostrato che i BTM non sono in grado di predire il rischio di frattura nel DM2 [30].

L'**infiammazione cronica di basso grado** è alla base di diverse malattie metaboliche, tra cui DM1, DM2 e complicanze micro e macro-vascolari associate [31, 32], e potrebbe avere un ruolo anche nella patogenesi della fragilità ossea nel diabete. Dati in vitro suggeriscono che l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo possano influenzare negativamente l'osteogenesi e favorire il riassorbimento osseo [33-36], ma sono necessari ulteriori studi per definire meglio il loro contributo nella osteopatia diabetica.

Un aumento dell'adipogenesi potrebbe essere responsabile dell'aumento del **tessuto adiposo midollare dell'osso** osservato nei pazienti con DM2 [37, 38], che sembra associarsi a rischio di frattura negli uomini e della vBMD trabecolare nelle donne [37]. Al contrario, nei pazienti con DM1 la quantità di tessuto adiposo midollare non sembra essere aumentata [39-41].

Infine, è possibile che **alterazioni del metabolismo fosfo-calcico** abbiano un ruolo nella patogenesi della fragilità ossea associata al diabete. Dati da studi clinici indicano che la glicemia elevata può aumentare l'escrezione urinaria di calcio e i livelli di paratormone [42-44] e che il miglioramento del controllo glicemico può ridurre l'escrezione urinaria di calcio e fosfati [45]. Inoltre, l'ipovitaminosi D è comune sia nei pazienti con DM1 che in quelli con DM2 [46], e bassi livelli di vitamina D sono stati associati ad un aumentato rischio di fratture vertebrali nel DM2 [47].

1.4 Fattori di rischio per frattura specifici del diabete (A•B•C•D & F•G)

1.4.1 Age (età)

Diabete tipo 1. Il rischio di fratture nel DM1 è aumentato in tutte le età, anche nei bambini [48], e aumenta ulteriormente con l'invecchiamento [7]. **La giovane età non è un fattore protettivo nei confronti del rischio di frattura associato al DM1.**

Diabete tipo 2. L'associazione tra rischio di frattura e DM2 sembra essere più forte nelle età più giovani, specie per la frattura dell'anca [49]. **Il rischio di frattura dell'anca durante la vita rimane comunque più alto che negli individui non diabetici**, fino al 40–70% maggiore nei pazienti anziani con DM2 secondo alcuni studi [18, 50].

1.4.2 BMD

Sebbene sia stato dimostrato che la BMD sottostima il rischio di frattura sia nel DM1 sia nel DM2, **la riduzione della BMD rimane un fattore di rischio indipendente per le fratture** [51]. Va tuttavia sottolineato che, **a parità di T-score ed età, il rischio di frattura è più alto nei pazienti con DM2 in confronto ai controlli non diabetici** [52]. In particolare, un dato T-score in una donna con DM2 equivale a un rischio di frattura pari a quello di una donna non diabetica con un T-score più basso di circa 0,5 unità [52]. È quindi possibile che una donna con DM2 vada incontro a un evento fratturativo anche in presenza di un T-score che non è nel *range* dell'osteoporosi.

1.4.3 Complicanze del diabete

Complicanze tipiche del diabete come neuropatia periferica e compromissione dell'equilibrio [53], retinopatia diabetica [18] e alterata funzionalità renale [54] sono state associate ad un aumentato rischio di cadute e di frattura.

Il rischio di frattura è particolarmente elevato nei pazienti con DM1 con complicanze di tipo oculare, nefrologico, neurologico, o cardiovascolari [55, 56]. Parimenti, **nei pazienti con DM2 le complicanze del diabete, in particolare se multiple, sono associate a un rischio di frattura più elevato** [19, 53, 57, 58].

1.4.4 Durata di malattia & farmaci (drugs)

Una maggior durata di malattia è associata a un elevato rischio di frattura [59], sia nel DM1 [55, 60–62] che nel DM2 [11, 12, 63, 64]. Un ulteriore aspetto da considerare è la terapia in corso. Nei pazienti con DM2 l'uso di alcuni farmaci ipoglicemizzanti, come discusso in dettaglio nella sezione “Terapia del diabete”, è stato associato a un aumento del rischio di frattura [13, 65, 66]. La politerapia (quattro o più farmaci; l'uso di più farmaci con un aumentato rischio di interazioni tra farmaci) aumenta con l'età ed è un altro importante fattore di rischio per le cadute [67] (Tabella 1).

Infine, molti farmaci hanno un effetto negativo sull'osso e possono causare perdita di massa ossea e/o aumentare il rischio di frattura (Tabella 1) [68].

Tabella 1. Farmaci potenzialmente associati a effetti avversi sull'osso [67, 68]

Farmaci potenzialmente associati a un aumento del rischio di caduta	Farmaci potenzialmente associati a riduzione della massa ossea o aumentato rischio di frattura
Farmaci antipertensivi Diuretici Sedativi e ipnotici Neurolettici e antipsicotici Antidepressivi Benzodiazepine Narcotici Farmaci antinfiammatori non steroidei	Inibitori di pompa protonica Ipoglicemizzanti (tiazolidinedioni; canagliflozin?) Anticoagulanti (eparina a basso peso molecolare, antagonisti vitamina K) Diuretici dell'ansa Glucocorticoidi Ormone tiroideo (eccesso) Antiretrovirali Agonisti GnRH Inibitori dell'aromatasi Antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, valproato, levetiracetam) Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) Farmaci citotossici (metotrexato, azatioprina?) Antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, triciclici, mirtazapina)

1.4.5 Fratture precedenti

La presenza di fratture pregresse è un fattore di rischio noto per fratture osteoporotiche [69, 70]. Lo stesso vale per il **DM2, in cui il rischio di frattura dell'anca aumenta di più del 450% e il rischio di fratture maggiori del 390% in pazienti con una precedente frattura maggiore** [71]. Anche la presenza di una frattura vertebrale precedente aumenta il rischio di fratture non vertebrali nei pazienti con DM2 [72]. I risultati di un ampio studio di coorte che ha incluso sia soggetti con DM1 che con DM2 indicano che **la capacità di prevedere fratture osteoporotiche dei fattori di rischio tradizionali non è influenzata dalla presenza di diabete** [73].

1.4.6 Glicemia (glycaemic control)

Il controllo glicemico scarso sembra influenzare sia la qualità dell'osso sia il rischio di frattura. **In generale c'è un aumento progressivo del rischio di fratture nei pazienti con HbA1c più elevata**, principalmente in quelli con livelli >9% [14]. I pazienti con DM1 e scarso controllo glicemico (HbA1c > 8%) hanno probabilità 1,4 volte più elevate di andare incontro a una frattura non vertebrale da trauma a bassa energia rispetto a quelli con un buon controllo glicemico (HbA1c ≤ 7%) [56]. Al

contrario, dati in letteratura suggeriscono che un migliore controllo glicemico possa prevenire la perdita ossea nel DM1 [74].

Nel DM2, al contrario, una recente analisi caso-controllo che ha utilizzato la media dei valori di HbA1c di 3 anni per stimare il controllo glicemico, non ha rilevato alcuna associazione tra scarso controllo glicemico (HbA1c > 8%) e rischio di fratture non vertebrali da trauma a bassa energia [56].

Dal versante opposto, **anche l'ipoglicemia è associata a un aumento del rischio di frattura, sia nel DM1 [75] che nel DM2 [76]**. È plausibile che un approccio terapeutico più aggressivo possa aumentare il rischio di episodi di ipoglicemia e di conseguenza il rischio di caduta e di frattura [54, 77]

1.5 Raccomandazioni esistenti

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete della Società Italiana di Diabetologia 2018 non prevedono raccomandazioni specifiche per lo screening e la prevenzione delle fratture nel diabete, a eccezione della raccomandazione che, in caso di persone anziane a rischio di frattura ossea, non dovrebbe essere usato il pioglitazone [78]. Gli Standard per la cura del diabete dell'American Diabetes Association (ADA) 2020 riconoscono che il rischio di frattura è significativamente maggiore negli individui con DM1 o DM2, in entrambi i sessi e in tutte le fasce d'età, e raccomandano la valutazione della presenza di fratture pregresse e di fattori di rischio per frattura nei pazienti anziani con diabete [79]. La misurazione della BMD (DXA) è raccomandata, se appropriata per l'età e il genere del paziente. Le strategie per la prevenzione delle fratture, secondo l'ADA, sono le stesse applicate alla popolazione generale, e includono la supplementazione di vitamina D. L'ADA, infine, raccomanda cautela nell'impiego di farmaci associati con rischio di frattura, quali tiazolidinedioni e inibitori SGLT-2.

Nel 2018, il gruppo di lavoro su "*Bone and Diabetes*" della International Osteoporosis Foundation (IOF) ha proposto un algoritmo per l'identificazione e la gestione dei pazienti con diabete e rischio di frattura aumentato (Figura 1), in base agli studi disponibili in quel momento e all'opinione degli esperti del gruppo [80].

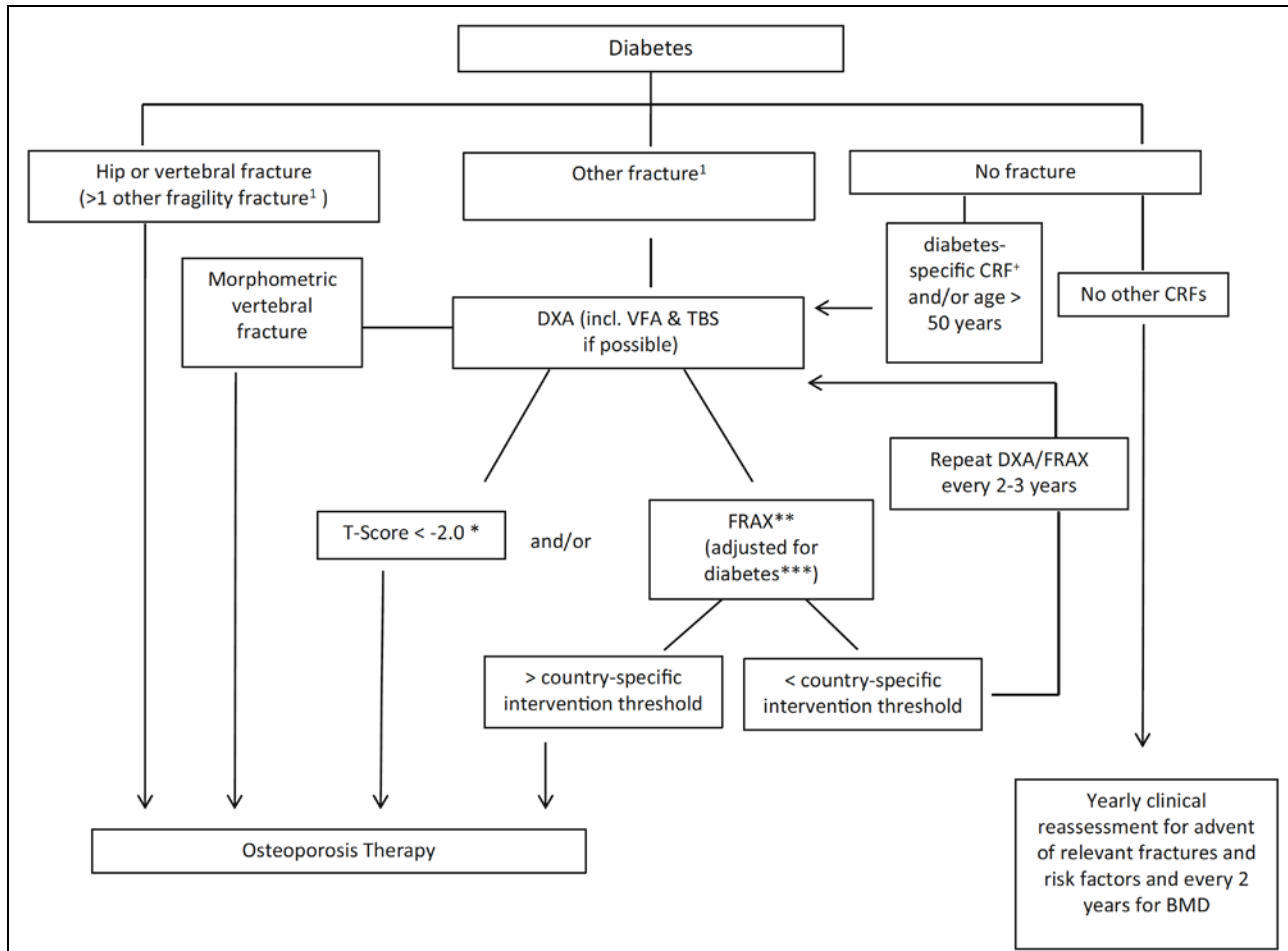


Figura 1, riprodotta da [80]. Valutazione del rischio di frattura nel paziente con diabete. * Nel diabete, il rischio di frattura per un T-score ≤ 2 equivale a un T-score ≤ 2 in un paziente non diabetico. ** In base alle linee guida specifiche per ciascun Paese. *** Ad esempio, con TBS e/o “si artrite reumatoide”. ⁺Fattori di rischio specifici del diabete: • Durata di malattia >5 anni, • Farmaci ipoglicemizzanti; insulina, TZD, forse inibitori SGLT2, • HbA1c > 53 mmol/mol (7,0%), • Complicanze microvascolari: neuropatia periferica e autonoma, retinopatia, nefropatia. ¹In alcuni Paesi, le fratture dell’omero o della pelvi sono sufficienti per avviare la terapia; in altri casi, la soglia per iniziare la terapia potrebbe essere più alta che una frattura non vertebrale e non dell’anca; alternatively, una frattura non vertebrale e non dell’anca dovrebbe innescare ulteriori valutazioni per la stima del rischio di frattura.

1.6 Le “sfide” poste da diagnosi e trattamento

L’algoritmo recentemente pubblicato dall’IOF (Figura 1) dovrebbe guidare lo screening e il momento per iniziare la terapia medica per la prevenzione primaria o secondaria delle fratture. Tuttavia, riteniamo utile offrire delle ulteriori indicazioni che permettano al clinico di declinare tale algoritmo e, soprattutto, la scelta terapeutica a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente. Innanzitutto, tale algoritmo deve essere applicato in momenti diversi della storia naturale della malattia a seconda che si tratti di DM1 o DM2. Infatti, dati i dati epidemiologici, è chiaro che il rischio di frattura nel DM1 è di gran lunga maggiore rispetto al DM2, imponendo uno screening e un approccio terapeutico molto più precoci e che tengano in considerazione la aspettativa di vita del

paziente, le complicanze etc. Anche l'età di insorgenza del DM2 si è modificata, insorgendo sempre di più anche in giovane età. La scelta terapeutica si arricchita di un armamentario di nuovi farmaci anche utilizzabili in combinazione che presentano meccanismi di azione che possono influenzare il metabolismo osseo. Infine, i costi di tali terapie e la loro prescrivibilità sono soggetti non solo alle scelte cliniche del medico ma anche alle raccomandazioni degli Enti di controllo.

Per cui, data la complessità del diabete e dell'osteoporosi e la gamma di variabili che influenzano il trattamento in un determinato individuo, abbiamo sviluppato una strategia semplice che può essere utilizzata in un contesto clinico. Seguendo un algoritmo pubblicato alcuni anni fa, abbiamo identificato alcune variabili che dovrebbero guidare lo screening e la scelta del trattamento ipoglicemizzante e anti-osteoporotico: (A)ge, (B)MD, (C)omplicanze (C), (D)uration della malattia, & (F)ractures o, in breve, ABCD&F. Come mostrato nella Figura 3, la considerazione di questi parametri può aiutare il medico a scegliere il momento migliore per lo screening, il target glicemico appropriato e la selezione del farmaco anti-osteoporosi nei pazienti con diabete a rischio di o con fragilità ossea.

2. RACCOMANDAZIONI

2.1 Valutazione del rischio e diagnosi di fragilità ossea

- La presenza dei fattori di rischio tradizionali per fratture osteoporotiche, insieme a quella dei fattori di rischio specifici del diabete, dovrebbe essere indagata durante ogni visita diabetologica, indipendentemente dal tipo di diabete

DM1

- I pazienti affetti da DM1 presentano bassa BMD e alto rischio di frattura già in giovane età
- La **DXA** rimane il *gold standard* per la diagnosi di osteoporosi; essendo una metodica che si avvale di una bassa emissione di raggi-X può essere eseguita anche in età pediatrica, qualora il medico di riferimento lo ritenga opportuno.
- L'esame densitometrico mediante DXA dovrebbe essere eseguito:
 - o in tutti i pazienti DM1 dopo i 50 anni di età o
 - o ancora prima in coloro che presentano fattori di rischio diabete-specifici quali:
 - complicanze micro- o macrovascolari,
 - controllo glicemico non ottimale (HBA1c >8)
 - familiarità per fratture da fragilità
 - celiachia
 - o Come indicato anche dalla ISPAD, l'esame DXA dovrebbe essere preso in considerazione già nella tarda adolescenza, specie se il paziente presenta anche celiachia.

N.B. nei pazienti di età <50 va utilizzato lo z-score invece del T-score

- È importante durante i controlli clinici eseguire una attenta **anamnesi sulle fratture** e sui fattori di rischio per la fragilità ossea (assunzione di calcio, vitamina D, malassorbimento etc.)
- **Esame morfometrico vertebrale:** può essere eseguito sia mediante RX che DXA in modo semi quantitativo. Tale esame va riservato ai pazienti con:
 - o storia clinica di dolore intenso alla colonna vertebrale,
 - o insorgenza di fratture da fragilità in altri siti ossei.
 - o pazienti con T o Z-score alla colonna o al femore < -2.0
- Il **FRAX®** e il **DeFRA** possono essere molto utili per stimare il rischio di frattura, ma non ci sono soglie specifiche per il DM1.

DM2

- I pazienti affetti da DM2 presentano **BMD** normale o aumentata rispetto a soggetti sani pari età
- La BMD andrebbe valutata in tutti i pazienti DM2 con:
 - o età >50 anni
 - o Diagnosi di pregressa frattura da fragilità
 - o Terapia cronica con tiazolidinedioni o canagliflozin
 - o Fattori di rischio generali, indipendenti dal diabete
- Si può applicare un fattore di correzione di 0,5 nell' interpretazione del **T-score** (Per esempio < -2,0 **andrebbe considerato come** < -2,5)
- Nei pazienti con DM2 sottoposti a chirurgia bariatrica con componente malassorbitiva, la DXA dovrebbe essere eseguita prima dell'intervento chirurgico e successivamente ogni due anni per monitorare la BMD
- Nella valutazione clinica del paziente diabetico ci si può avvalere anche del FRAX[®], utilizzando l'opzione per l'artrite reumatoide
- Il **Trabecular Bone Score** ha evidenziato una ottima sensibilità nel predire il rischio di frattura nel DM2 ma ulteriori studi sono necessari per validarlo nella pratica clinica
- **Esame morfometrico vertebrale:** può essere eseguito sia mediante RX che VFA. Tale esame va riservato ai pazienti con:
 - o T-score < -2.0
 - o storia clinica di dolore intenso alla colonna vertebrale,
 - o insorgenza di fratture in altri siti ossei
 - o durata di malattia > 5 anni
 - o uso di TZD
- La diagnosi delle fratture vertebrali può avvalersi di esami di imaging effettuati per altri problemi clinici quali RX torace, TC o RM.[81, 82]

Le metodiche utilizzate per la misurazione della BMD e la stima del rischio di frattura nella popolazione generale sono rispettivamente la DXA, prescrivibile secondo i criteri in Tabella 2, e il *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX[®]), un algoritmo computerizzato ricavato da una valutazione integrata di molteplici fattori di rischio, che calcola la probabilità di rischio di frattura osteoporotica maggiore nei prossimi dieci anni (MOF). Il FRAX[®] è disponibile online

(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), anche in una versione specifica per l'Italia (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=11>). Inoltre, per migliorare l'accuratezza del FRAX® in Italia ne è stata ricavata una versione definita "*Derived Fracture Risk Assessment*" o DeFRA (<http://defra-osteoporosi.it>), che fornisce una stima del rischio analoga al FRAX® sulla base delle sole variabili continue (età, BMI, BMD), ma più accurata in quanto va a valutare altri fattori di rischio clinici in maniera più dettagliata (es. sede e numero delle pregresse fratture) e completa (es. altri farmaci osteopenizzanti, altre comorbidità, BMD vertebrale e non solo femorale) [83].

Il *trabecular bone score* (TBS) è uno strumento analitico sviluppato di recente che rianalizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel a livello del rachide lombare, a dalla DXA, definendo un indice quantitativo che qualifica la microarchitettura dell'osso trabecolare.

La *morfometria vertebrale* è un metodo quantitativo per la diagnosi delle fratture vertebrali basato sulla misura delle altezze vertebrali. La morfometria vertebrale va applicata alle immagini del rachide ottenute con la radiologia tradizionale o con la tecnica DXA, utilizzando il software per la *vertebral fracture assessment* (VFA) di cui possono essere dotati i densitometri.

Il **DM1** può esordire in età molto precoce determinando un aumentato rischio di frattura anche nei giovani adulti e in entrambi i sessi, rischio che rimane elevato per tutta la vita, in entrambi i sessi [7]. Secondo la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) la valutazione della massa ossea mediante DXA può essere presa in considerazione già nella tarda adolescenza, in particolare in presenza di celiachia. La scelta di eseguire la DXA in giovane età dipende anche dalla presenza di altri fattori di rischio che incidono sul rischio di frattura, tra cui il controllo metabolico (HbA1c) e la presenza di altre complicanze microvascolari [84-86]. Altri fattori di rischio predisponenti alle fratture nel DM1 sono il controllo glicemico nei 5 anni precedenti (soglia HbA1c $\geq 7.9\%$), durata di malattia ≥ 26 anni e familiarità per fratture da fragilità. Questi fattori dovrebbero essere sempre indagati per poter effettuare un corretto screening e adottare una strategia terapeutica mirata nei pazienti con DM1.

Le complicanze legate al DM1 compaiono dopo 5-10 anni dall'esordio della malattia e dopo la pubertà [87]. In assenza di evidenze per stabilire una precisa soglia di età sulla base della durata di malattia per l'indicazione alla DXA, è importante che i diabetologi informino le famiglie e i pazienti dell'importanza di una diagnosi e di un intervento terapeutico precoci.

Utile ma ancora da confermare il ruolo del TBS, mentre non sono presenti evidenze per il FRAX®.

Nel **DM2** la BMD risulta aumentata del 5-10% rispetto alla popolazione non diabetica [9]. Diversi studi hanno evidenziato che, nel DM2, è la qualità ossea a essere compromessa [88, 89]. Pertanto, nel DM2 considerare solo la BMD come indice di salute ossea può essere limitante, e il rischio di frattura può essere sottostimato dalla sola misurazione DXA. È stato proposto di considerare una differenza di 0,5 nell'interpretazione del T-score nel DM2 rispetto ai pazienti non diabetici [52]. Dunque, in un paziente con diabete, il rischio di frattura per un T-score $< -2,0$ equivale a quello di una persona senza diabete un con T-score $< -2,5$.

Nella valutazione clinica del paziente con diabete ci si può avvalere anche del FRAX®, utilizzando l'opzione per l'artrite reumatoide (RA) [80, 90].

Il rischio di frattura sarebbe neutro nel DM2 di nuova diagnosi, forse per la presenza di alcuni effetti protettivi come l'aumento della massa grassa o l'iperinsulinemia che precede l'esordio del

diabete, e aumenterebbe in modo significativo solo dopo 5 anni di malattia [59]. La valutazione della massa ossea dovrebbe quindi essere effettuata in tutti i pazienti con DM2 diagnosticato da almeno 5 anni. La frequenza con cui sottoporre i pazienti alla valutazione è stabilita dall'algoritmo riportato in Figura 1. La presenza di durata di malattia > 5 anni richiede di proseguire con indagini più specifiche quali DXA e TBS, con valutazione anche della presenza di fratture vertebrali tramite radiografia (RX) o VFA. Indipendentemente dalla valutazione densitometrica, rimane importante durante le visite di controllo, specie nei pazienti con lunga durata di malattia, valutare il rischio di frattura con l'anamnesi e il FRAX®. Qualora gli esiti delle valutazioni risultino al di sopra delle soglie indicate, è suggerito monitorare il paziente ripetendo DXA e FRAX® a intervalli regolari di 2-3 anni [80].

Indipendentemente dalla tipologia di diabete, i pazienti che presentano complicanze devono essere valutati con controlli più frequenti, utilizzando strumenti validi come DXA e RX e con il supporto di strumenti ambulatoriali come questionari validati per la valutazione del rischio di frattura.

La diagnosi radiologica può avvalersi anche di test di imaging come RX torace, CT o RM effettuati per altre ragioni. Tale approccio è particolarmente utile in corso di ricovero ospedaliero. [81, 82]

Per i pazienti con DM2 sottoposti a chirurgia metabolico-bariatrica, l'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) afferma che la DXA dovrebbe essere eseguita prima dell'intervento chirurgico e successivamente ogni due anni per monitorare la BMD nei pazienti sottoposti a bypass gastrico, diversione biliopancreatica o *switch* duodenale. Tuttavia, l'EASO riconosce che l'esecuzione della DXA prima dell'intervento chirurgico può essere difficoltosa e l'affidabilità dei risultati scarsa nei pazienti con grave obesità [91].

Infine, bisogna ricordare che i fattori di rischio "classici" (Tabella 2) sono utili a stimare il rischio di frattura da fragilità anche nei pazienti con diabete, indipendentemente dal tipo di diabete [73]. Ne deriva che la loro presenza, insieme a quella dei fattori di rischio specifici del diabete, dovrebbe essere indagata durante ogni visita diabetologica.

Tabella 2. Fattori di rischio per l'erogazione delle prestazioni di densitometria ossea

<i>L'indagine densitometrica è indicata in presenza di un fattore di rischio maggiore o 3 o più fattori di rischio minori per donne in menopausa o uomini di età >60 anni</i>
Criteri maggiori
<i>Soggetti di ogni età, di sesso femminile e maschile</i>
• Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali • Riscontro radiologico di osteoporosi • Terapie croniche (attuate o previste)* • Patologie a rischio di osteoporosi**
<i>Donna in menopausa</i>
• Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni

• Menopausa prima di 45 anni. • Magrezza: BMI <19 kg/m² <i>*es. corticosteroidi sistemici (>3 mesi a dose ≥5 mg/die di equivalente prednisonico), levotiroxina (a dosi soppressive), antiepilettici, anticoagulanti (eparina), immunosoppressori.</i> <i>** es. malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (diabete mellito tipo 1, amenorrea primaria non trattata, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, s. Cushing, etc.) celiachia e sindromi da malassorbimento, trapianto d'organo, insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, etc.</i>	
Criteri minori	
<i>Donna</i>	<i>Uomo</i>
• Età > 65 anni • Anamnesi familiare per severa osteoporosi • Periodi > 6 mesi di amenorrea premenopausale • Inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die) • Fumo >20 sigarette/die • Abuso alcolico (>60 g/die di alcol)	• Anamnesi familiare per severa osteoporosi • Magrezza (BMI < 19 kg/m²) • Inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die) • Fumo >20 sigarette/die • Abuso alcolico (>60 g/die di alcol)

2.2 Trattamento

2.2.1 Interventi sullo stile di vita

Alimentazione.

In ogni fase della vita, un'adeguata assunzione dei nutrienti tramite la dieta, come calcio e vitamina D contribuisce alla salute dell'osso e riduce il rischio di osteoporosi e fratture successive [92, 93].

Ad oggi, non ci sono evidenze sufficienti per creare linee guida nutrizionali specifiche per gli anziani fragili con DM2. Le limitate evidenze disponibili suggeriscono che, nel paziente anziano, le diete ricche di proteine e a elevato contenuto calorico possono prevenire la perdita di peso e la malnutrizione. Tuttavia, gli studi non hanno affrontato in modo specifico la fragilità [94].

I consigli dietetici che enfatizzano la restrizione della varietà e della quantità degli alimenti possono causare malnutrizione nei pazienti anziani con diabete, specialmente nel contesto dell'anoressia associata all'invecchiamento. Tra gli adulti in sovrappeso con DM2, un calo ponderale significativo può comportare anche una perdita ossea, sebbene questa sembri essere di entità limitata (meno dell'1% a 4 anni), sia stata osservata solo negli uomini e il tasso di fratture non sia aumentato [95, 96]. Negli individui anziani fragili, il calo ponderale intenzionale porta alla deplezione muscolare e

ossea [97, 98], che può essere evitata o limitata dall'associazione della restrizione calorica con un programma di attività fisica, in particolare di resistenza o combinata aerobica+resistenza [99, 100].

Esercizio fisico.

L'inattività fisica contribuisce alla riduzione della forza, della massa e della funzione muscolari (ovvero la sarcopenia), che a sua volta sembra essere un fattore cruciale per la fragilità nel paziente anziano. La combinazione di diabete e inattività fisica accelera lo sviluppo di sarcopenia, peggiorando così il controllo glicemico e la disabilità. Rispetto ai pazienti più giovani, la terapia fisica sembra avere maggiore importanza nel migliorare la capacità funzionale rispetto alla terapia medica nutrizionale [101]. La combinazione di esercizio aerobico e di resistenza sembra rappresentare la modalità di allenamento migliore [102, 103]. Sono state proposte linee guida specifiche per la promozione di interventi di allenamento per adulti anziani con DM2, [104].

Prima di raccomandare programmi di allenamento per gli adulti più fragili, è necessario fornire una valutazione del rischio; tipo di attività e tempistica devono essere considerati in relazione al regime farmacologico, in particolare gli agenti ipoglicemizzanti associati ad un aumentato rischio di ipoglicemia. [105].

Prevenzione delle cadute e della fragilità nel paziente anziano.

- **Il paziente anziano con DM2 presenta un elevato rischio di sviluppare fragilità, con secondaria disabilità ed eventi avversi, e dovrebbe ricevere una valutazione dello stato di fragilità e/o di pre-fragilità prima di essere avviato ai trattamenti specifici.**
- **Dovrebbe essere garantita una valutazione multidimensionale geriatrica, condotta secondo i principi della “comprehensive care”, ed orientata all’offerta di interventi individualizzati rispetto ai bisogni espressi dalla persona e forniti in maniera multidisciplinare integrata (interdisciplinare).**
- **la rivalutazione multidimensionale geriatrica dovrebbe essere effettuata annualmente ed in concomitanza a modifiche acute o sub-acute delle condizioni generali di salute, con la finalità di ottimizzarne la gestione interdisciplinare.**
- **Il paziente anziano con DM2 potrebbe giovare di interventi di tipo multimodale, efficaci nel ridurre il rischio di fragilità e disabilità.**
- **Sono da incoraggiare i programmi di esercizio fisico, in particolare quelli di tipo multicomponente, efficaci nel migliorare il controllo glico-metabolico, ridurre il rischio di sarcopenia e cadute, attenuare il declino fisico e cognitivo, migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita.**
- **Dato l’alto rischio di ipoglicemie, è sconsigliato il raggiungimento di un controllo glicemico troppo stringente. Il target glicemico va personalizzato in rapporto allo stato di fragilità, alla comorbidità, alla polifarmacoterapia, alla qualità ed all’aspettativa di vita**

Gli individui con diabete e complicanze oculari, neurologiche e vascolari - e una cattiva salute fisica in generale - hanno maggiori probabilità di cadere. Come corollario, dovrebbero essere sviluppate strategie efficaci di prevenzione delle cadute per prevenire le fratture negli individui con diabete di lunga data o complicanze del diabete.

Nel paziente diabetico anziano, la fragilità rappresenta una condizione di pre-disabilità che, se non riconosciuta, può portare a conseguenze quali sindromi geriatriche, ricoveri, disabilità grave, e morte prematura [106, 107] (Figura 2). La diagnosi precoce della fragilità nelle persone anziane con DM2 è fondamentale per implementare strategie preventive e interventi tempestivi e individualizzati per prevenire le cadute, mantenere la mobilità, ritardare la comparsa di fragilità e della disabilità.

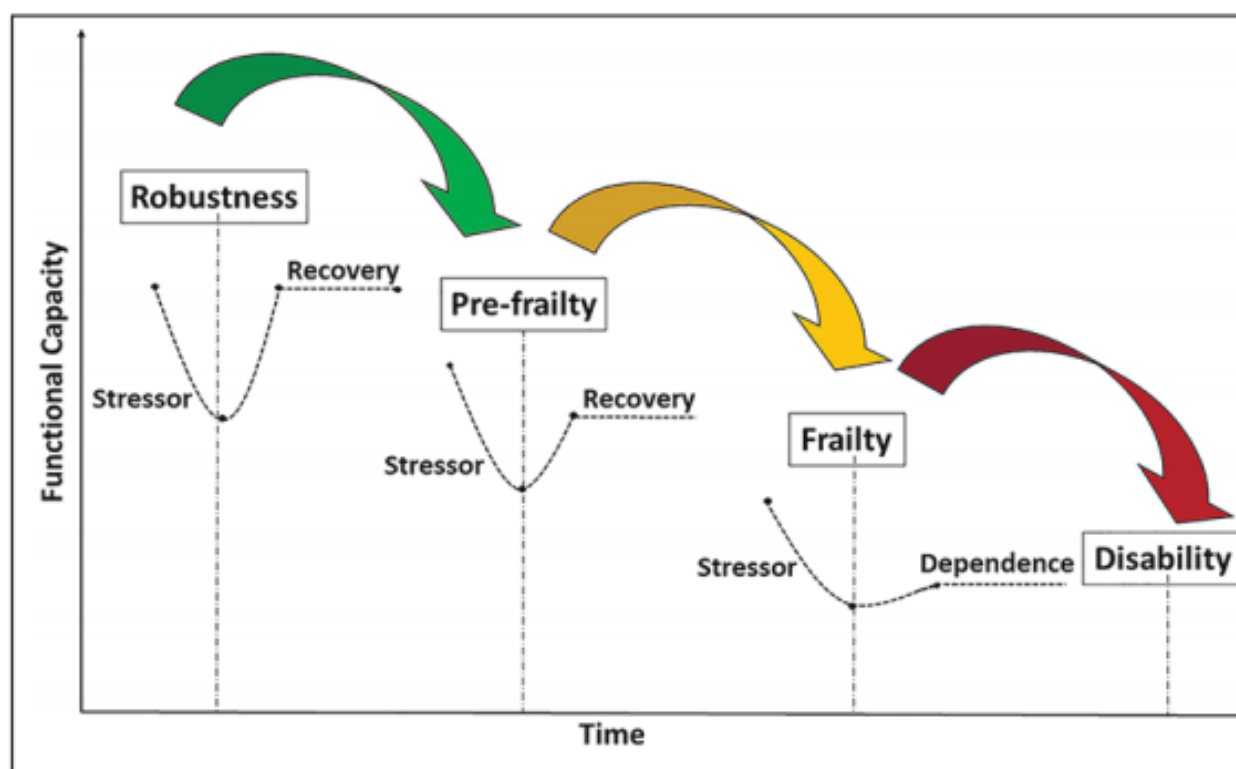


Figura 2. La fragilità è una condizione clinica che porta allo sviluppo di disabilità

Valutazione geriatrica multidimensionale. A causa della natura sindromica della fragilità, la valutazione geriatrica multidimensionale (*comprehensive geriatric assessment, CGA*) è stata validata per identificare le sindromi geriatriche e gli obiettivi terapeutici più idonei. Le tecniche e i modelli di assistenza basati sulla CGA promuovono la gestione personalizzata delle persone anziane con DM2 in ambito clinico. È stato dimostrato che i programmi basati sulla CGA portano a migliori risultati funzionali e qualità della vita, minore utilizzo dei servizi sanitari e riduzione della mortalità nelle persone anziane [108-110]. Molte società scientifiche raccomandano che la valutazione e la

gestione clinica degli anziani con DM2 siano basate su decisioni multidisciplinari integrate e personalizzate, e che le strategie terapeutiche siano basate su programmi CGA, ripetendo la valutazione del paziente ogni anno, e ogni qualvolta si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche o della terapia farmacologica [104, 111].

Il RAI o *Resident Assessment Instrument* (VAOR in italiano) è uno strumento di valutazione multidimensionale sviluppato per misurare la qualità dell'assistenza e gli esiti di salute dei pazienti in diversi contesti, tra cui la gestione dei farmaci e il controllo glicemico negli anziani con DM2, nonché gli esiti di cure come cadute, amputazioni e ulcere cutanee.

La terapia farmacologica degli individui anziani con comorbidità, fragilità e diabete dovrebbe essere sottoposta a revisione periodica e, dove appropriato, dovrebbe essere presa in considerazione una de-intensificazione della terapia [112].

Interventi multimodali. Gli interventi multimodali sono approcci integrati basati su interventi farmacologici e non farmacologici personalizzati, che riguardano molteplici fattori di rischio associati a condizioni legate all'età, fragilità e *outcome* sfavorevoli. La logica di tali interventi risiede nel complesso quadro alla base della fragilità. Ad oggi, pochi studi hanno studiato i benefici degli interventi multimodali sulla prevenzione delle sindromi geriatriche nelle persone anziane, in particolare quelle con DM2. I risultati dello studio MID-Frail (The Multi-modal Intervention in Diabetes in Frailty), che ha indagato l'efficacia di un intervento multimodale rispetto alla gestione standard sugli esiti funzionali degli adulti fragili e pre-fragili con età ≥ 70 anni e DM2, indicano che un programma di esercizi di resistenza individualizzato e progressivo e l'educazione nutrizionale in associazione alla formazione degli sperimentatori per garantire una gestione ottimale del diabete si associa a effetti benefici significativi sullo stato funzionale dei partecipanti fragili e pre-fragili, con un risparmio sui costi sanitari [113].

Educazione. Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti con diabete dovrebbero informare i pazienti sull'associazione tra diabete e rischio di frattura e sull'importanza di evitare e gestire adeguatamente gli episodi ipoglicemici. Idealmente, i regimi terapeutici dovrebbero essere adeguati alle capacità di autogestione del paziente, e l'educazione all'autogestione dovrebbe tenere conto delle eventuali limitazioni funzionali e mentali, delle comorbidità e della situazione sociale. L'educazione al diabete e alla gestione dell'ipoglicemia dovrebbe essere fornita sia alle persone con diabete che ai loro *caregiver*.

2.2.2 Terapia del diabete

- **Nei pazienti con DM1 all'esordio, mantenere obiettivi glicemici stringenti in corso di terapia insulinica intensiva può avere effetti favorevoli sulla BMD. In generale, un buon controllo glicemico può contribuire a una migliore salute dell'osso.**
- **Nei pazienti con DM2 e fattori di rischio per frattura, i tiazolidinedioni e gli inibitori SGLT-2 (canagliflozin) dovrebbero essere utilizzati con cautela [79], e andrebbero preferiti farmaci con un impatto neutrale o favorevole sull'osso (es. metformina, incretine).**

- **I tiazolidinedioni dovrebbero essere usati con molta cautela nei soggetti anziani con o a rischio di osteoporosi, cadute o edema della macula [114], e andrebbero evitati in caso di rischio di frattura ossea [78].**
- **Nei pazienti fragili, con lunga durata di malattia, complicanze e/o a rischio di frattura aumentato, particolare cautela andrebbe posta anche nell'uso di farmaci che possono determinare ipoglicemia, quali insulina, sulfoniluree o glinidi. In questi casi, può essere opportuno mantenere obiettivi glicemici meno stringenti.**
- **Nel paziente anziano con diabete, è consigliabile semplificare il regime terapeutico nel caso di ipoglicemie gravi ricorrenti o di ampia variabilità glicemica, o in caso di comparsa di decadimento cognitivo in seguito a un evento acuto.**
- **Per i pazienti con DM2 sottoposti a chirurgia bariatrica dovrebbe essere implementato un monitoraggio rigoroso, al fine di prevenire carenze nutrizionali che potrebbero peggiorare la perdita di massa ossea associata al calo ponderale.**

Per la terapia farmacologica del diabete si rimanda agli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018 [78], e al recente Consensus Report dell'American Diabetes Association (ADA) e dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) [115]. Forniamo qui di seguito una breve panoramica sugli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sull'osso. La valutazione dei fattori di rischio ABCD&F può essere utile a guidare le scelte terapeutiche (Figura 3).

GESTIONE DEL PAZIENTE CON DIABETE E FRAGILITÀ OSSEA

INTERVENTI SULLO STILE DI VITA
(terapia medica nutrizionale, esercizio fisico, prevenzione delle cadute)

TERAPIA DEL DIABETE

TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

DIABETE TIPO 1

DIABETE TIPO 2

A	Pazienti anziani: ridurre il rischio di ipoglicemia ¹ , obiettivi glicemici meno stringenti
B	Ottimizzare controllo glicemico per prevenire/arrestare riduzione BMD Preferire farmaci con effetto neutro/favorevole su BMD* Se BMD ↓ preferire farmaci non associati a rischio di frattura**
C	Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete ¹ . Se complicanze: ridurre il rischio di ipoglicemia, obiettivi glicemici meno stringenti
D	Lunga durata di malattia: ridurre il rischio di ipoglicemia ¹ , obiettivi glicemici meno stringenti
F	Ridurre il rischio di ipoglicemia, obiettivi glicemici meno stringenti Ridurre il rischio di ipoglicemia, obiettivi glicemici meno stringenti Preferire farmaci non associati a rischio di frattura**, evitare TZD

- Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità²
- Considerare l'uso di farmaci antiosteoporotici la cui efficacia è stata testata su pazienti con diabete***
- Nei pazienti sottoposti/candidati a chirurgia bariatrica: monitoraggio BMD, evitare bisfosfonati orali³

Figura 3. Gestione del paziente con diabete e fragilità ossea. *A*, age (età), *B*, bone mineral density (BMD), *C*, complications (complicanze del diabete), *D*, duration (durata di malattia) e drugs, & *F*, fracture (fratture preesistenti). Il controllo (G)licemico è fondamentale in ciascuno di questi ambiti. *metformina, agonisti recettoriali



GLP1, inibitori DPP4; **metformina, agonisti recettoriali GLP1, inibitori DPP4; farmaci associate a rischio di frattura nel diabete tipo 2: sulfoniluree, tiazolidinedioni, insulina, dubbia associazione con canagliflozin; *** alendronato, risedronato, denosumab, teriparatide.

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
2. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT. Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/public/pdf/lq_osteoporosi.pdf
3. Busetto L, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017;10:597

Insulina. L'insulina esercita un'azione anabolica sull'osso. Nei pazienti con DM1, il trattamento insulinico intensivo fin dall'esordio di malattia è stato associato a un aumento della BMD e alla riduzione di markers di riassorbimento osseo [74], e non sono state riscontrate associazioni tra trattamento con insulina e rischio di frattura [84].

Al contrario, alcuni studi hanno evidenziato un rischio di frattura più elevato nei pazienti con DM2 trattati con insulina rispetto a quelli non trattati con insulina [12, 13, 116]. Tra i pazienti anziani di sesso maschile, il rischio è maggiore in quelli con un controllo glicemico più serrato ($HbA_{1c} < 6,5\%$) [117], verosimilmente perché una terapia insulinica più aggressiva si associa a un maggior rischio di ipoglicemia. Inoltre, nei soggetti con DM2 trattati con insulina il rischio di caduta è di quasi quattro volte più elevato [118] e, nei pazienti con ulcera del piede, la terapia insulinica è stata associata con cadute ricorrenti [119]. È possibile che le differenze negli effetti della terapia insulinica nel DM1 e DM2 siano dovute al fatto che, generalmente, nel DM2 questa viene iniziata nelle fasi tardive della malattia, spesso quando le complicanze del diabete si sono già manifestate e i pazienti hanno un'età più avanzata, tutti fattori che di per sé aumentano il rischio di caduta e di frattura.

Metformina. La metformina è un farmaco orale che riduce la glicemia inibendo la produzione epatica di glucosio e attraverso altri meccanismi non mediati dall'insulina. La metformina non causa, se non molto raramente, ipoglicemia. In ampi studi di coorte, il trattamento con metformina in pazienti con DM2 ha dimostrato un effetto protettivo nei confronti del rischio di frattura dell'anca, con un rischio inferiore del 20-30% rispetto all'insulina [19, 120] e alle sulfoniluree o ai tiazolidinedioni (TZD) [19, 121]. Altri studi di coorte hanno riportato un effetto neutrale della metformina sul rischio di frattura dell'anca nei soggetti anziani con DM2 [13, 122].

Sulfoniluree (e glinidi). Le sulfoniluree stimolano la secrezione di insulina, indipendentemente dai livelli di glicemia. Possono perciò associarsi a un aumento del rischio di ipoglicemia. I dati sugli effetti delle sulfoniluree sul metabolismo osseo sono scarsi. Nello studio ADOPT, l'unico studio randomizzato con sulfoniluree in cui siano stati registrati gli eventi fratturativi, il tasso di frattura era maggiore rispetto al trattamento con metformina, ma inferiore rispetto al rosiglitazone [121]. Altri studi [13, 66], anche se non tutti [19, 122, 123], hanno evidenziato un aumento del rischio di frattura in pazienti trattati con sulfoniluree.

Tiazolidinedioni. I tiazolidinedioni (TZD) come pioglitazone e rosiglitazone esercitano la loro funzione mediante l'attivazione di $PPAR\gamma$, responsabile dell'incremento della sensibilità epatica e periferica all'insulina. L'attivazione di $PPAR\gamma$ stimola l'adipogenesi e sopprime l'osteoblastogenesi e, in tal modo, induce una riduzione del pool di osteoblasti nel midollo osseo. Evidenze sostanziali indicano che il trattamento con TZD si associa alla riduzione della BMD e a un aumento del rischio di frattura [124-127], specie nella donna [65].

Inibitori SGLT-2. Appartengono a questa classe canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin. Gli inibitori SGLT2 riducono il riassorbimento del glucosio filtrato dal rene, causando un aumento della glicosuria che si traduce nella riduzione della glicemia. Il trattamento con empagliflozin o dapagliflozin [128] o ertugliflozin [129] non sembra modificare il rischio di frattura nei pazienti con DM2. Dati iniziali su canagliflozin hanno evidenziato un aumento significativo dell'incidenza di fratture rispetto al placebo [130], ma analisi successive e, più recentemente, lo

studio CREDENCE, indicano un effetto neutrale sull'osso [130]. I dati “*real world*” sul rischio di frattura nei pazienti trattati con inibitori della SGLT2 non mostrano alcun aumento del rischio di frattura nei pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 rispetto a soggetti in trattamento con analoghi GLP-1 [131] o inibitori del DPP-4 [132].

Analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-4. Le incretine, in particolare il polipeptide inibitorio gastrico e il *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), sono ormoni secreti dall'intestino in risposta a un pasto, stimolando la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone da parte del pancreas. Agiscono solamente quando la glicemia aumenta per effetto dei carboidrati introdotti col cibo, perciò i farmaci incretinici (analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-4) non causano ipoglicemia. Il DPP-4 è l'enzima responsabile della degradazione degli ormoni incretinici, pertanto gli inibitori DPP-4 agiscono aumentando l'emivita delle incretine endogene. Gli analoghi GLP-1 e gli inibitori DPP-4 hanno un effetto favorevole o neutrale sulla BMD [133]. È stato riportato che la liraglutide contrasta il declino della BMD indotto dal calo ponderale [134]. I dati a oggi disponibili indicano che gli agonisti del GLP-1 non sono correlati al rischio di frattura [135, 136]. Per quanto riguarda gli inibitori del DPP-4, due grandi RCT, lo studio SAVOR-TIMI 53 condotto su saxagliptin [137] e lo studio TECOS condotto su sitagliptin [138] non hanno mostrato alcuna associazione tra inibitori della DPP-4 e rischio di frattura. Dati da metanalisi suggeriscono che gli inibitori del DPP-4 sarebbero associati a una riduzione del rischio di frattura del 40% [139].

In breve, nei pazienti con DM1 all'esordio mantenere obiettivi glicemici stringenti in corso di terapia insulinica intensiva può avere effetti favorevoli sulla BMD. In generale, un buon controllo glicemico può contribuire a una migliore salute dell'osso. Tuttavia, nei pazienti fragili, con lunga durata di malattia, complicanze e/o a rischio di frattura aumentato, i farmaci che possono determinare ipoglicemia, quali insulina e - per il DM2 - sulfoniluree o glinidi, andrebbero usati con particolare cautela. In questi casi, può essere opportuno mantenere obiettivi glicemici meno stringenti. Inoltre, nei pazienti con DM2 e fattori di rischio per frattura, i TZD e gli inibitori SGLT-2 (canagliflozin) dovrebbero essere utilizzati con cautela [79]. I TZD dovrebbero altresì essere usati con molta cautela nei soggetti anziani con o a rischio di osteoporosi, cadute o edema della macula [114], e andrebbero evitati in caso di rischio di frattura ossea [78].

Nel paziente anziano con diabete è consigliabile semplificare il regime terapeutico nel caso di ipoglicemie gravi ricorrenti o di ampia variabilità glicemica, o in caso di comparsa di decadimento cognitivo in seguito a un evento acuto, per prevenire ipoglicemia, ipotensione e interazioni farmacologiche dovute alla politerapia [67].

Chirurgia metabolico-bariatrica. I pazienti sottoposti a chirurgia metabolico-bariatrica vanno incontro a un calo ponderale rapido e imponente che si traduce in diversi benefici metabolici, ma che può essere deleterio per la salute dell'osso. La maggior parte dei dati disponibili riguardano il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB), una procedura restrittiva che prevede anche una limitata componente malassorbitiva. La *sleeve gastrectomy* (SG), che è diventata la procedura bariatrica più comune al mondo [140], è una procedura esclusivamente restrittiva. Altri interventi bariatrici, come la diversione biliopancreatica e il bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB), sono sempre meno praticati. I dati disponibili indicano che il rischio di frattura dopo la chirurgia bariatrica varia a seconda della procedura, essendo più basso in pazienti sottoposti a LAGB [141] e maggiore in quelli sottoposti a procedure malassorbitive [142-145] e aumenta con il tempo dopo l'intervento [141, 143-146]. Tuttavia, riduzioni della BMD associate al calo ponderale sono state

anche riportate 6-12 mesi dopo procedure bariatriche minimamente invasive che non comportano resezione dello stomaco e/o dell'intestino, come l'uso del pallone intragastrico o il rivestimento endoluminale nell'intestino tenue [147, 148]. I meccanismi alla base degli effetti negativi della chirurgia bariatrica sulla salute delle ossa coinvolgono probabilmente fattori nutrizionali, lo scarico meccanico, fattori ormonali e cambiamenti nella composizione corporea e nel tessuto adiposo del midollo osseo [149]. Sono disponibili pochi dati circa l'effetto della chirurgia bariatrico-metabolica nei pazienti con diabete, ma sembra che la presenza della malattia non abbia un effetto additivo sulla perdita di massa ossea [150]. È interessante l'osservazione che, nonostante una riduzione della massa ossea, a un anno dall'intervento di RYGB vi è un incremento della *bone strength*, indipendente dalla presenza di DM2, che nei pazienti con diabete è proporzionale al miglioramento del controllo glicemico (riduzione della HbA1c) [151].

2.2.3 Prevenzione e terapia della fragilità ossea

- Un adeguato *intake* di calcio secondo i LARN per età dovrebbe essere sempre raccomandato ai pazienti con diabete, in particolare nei pazienti con DM1 durante l'accrescimento osseo al fine di raggiungere un adeguato picco di massa ossea.
- In entrambe le forme di diabete si evidenzia un deficit di vitamina D che pertanto va somministrata con un dosaggio tale da raggiungere i valori target (30 ng/ml). Come in tutti i soggetti non diabetici, si raccomanda di attenersi ai dosaggi indicati in scheda tecnica del farmaco scelto. Nel caso del colecalciferolo, non usare boli superiori a 100.000 UI e non eccedere le 200.000 UI al mese. Usare il calcitriolo solo in caso di insufficienza renale.
- Particolare attenzione va posta alla prevenzione delle cadute.
- I programmi nutrizionali volti al decremento ponderale dovrebbero essere sempre associati ad attività fisica al fine di migliorare l'insulino-resistenza, prevenire la sarcopenia, migliorare il coordinamento motorio, ridurre il rischio di caduta.
- La terapia farmacologica si basa sull' utilizzo di farmaci anti riassorbitivi come i bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), denosumab o anabolici come il teriparatide.
- La terapia anti-riassorbitiva o anabolica va usata seguendo i criteri e le soglie di trattamento suggerite dalla International Osteoporosis Foundation (Figura 1).
- La rimborsabilità dei farmaci anti-riassorbitivi o anabolici è regolata dalla nota AIFA (79), garantendo l'accesso gratuito ai pazienti con diabete che presentano:

- T-score < -3.0 alla colonna o al femore (prevenzione primaria).
- Pregresse fratture osteoporotiche (prevenzione secondaria).
- La scelta del farmaco si basa sui criteri AIFA, sulle caratteristiche cliniche del paziente, sulla aspettativa di vita del paziente.

Le misure di prevenzione hanno lo scopo di prevenire o ritardare l'insorgenza di osteoporosi e fratture di fragilità. La prevenzione è innanzitutto basata sulla correzione dei fattori di rischio (dieta, attività fisica, assunzione di calcio adeguato tramite la dieta) o correzione dei fattori modificabili (fumo di sigaretta, abuso di alcolici, fattori di rischio ambientali per le cadute), che sono raccomandate per tutti i soggetti [152].

I dati su assunzione di vitamina D e calcio nel diabete sono scarsi e principalmente sul DM1, con risultati non univoci [153]. Uno studio suggerisce che la supplementazione di vitamina D possa contrastare la perdita di massa ossea negli uomini con prediabete [154]. I supplementi di calcio dovrebbero essere raccomandati solo agli individui che potrebbero incorrere nel rischio di un'assunzione inadeguata di calcio dalla dieta. Inoltre, la maggior parte dei trial randomizzati indica una maggiore efficacia dei supplementi di calcio somministrati insieme alla vitamina D [155]. La combinazione dei supplementi di calcio e vitamina D a una dose giornaliera rispettivamente di 0,5–1,2 g e 400–800 UI, è generalmente raccomandata nei pazienti che ricevono trattamento terapeutico per l'osso [92].

La valutazione del rischio di caduta e le appropriate misure di prevenzione della caduta dovrebbero essere incluse nella cura dei pazienti anziani con diabete

Intervento farmacologico

La gestione terapeutica dell'osteoporosi necessita di misure che vengono implementate una volta che l'osteoporosi è stata diagnosticata in soggetti con o senza fratture preesistenti, all'aumentato rischio rispettivamente delle prime o nuove fratture [152]. Lo scopo del trattamento farmacologico è quello di ridurre il rischio di frattura. La scelta di usare un trattamento farmacologico dipende da fattori relativi al farmaco (efficacia, sicurezza, affidabilità in termini di flessibilità e aderenza, costi) e al paziente (rischio di frattura, comorbidità, ecc.), ed è guidata da un'accurata valutazione del rischio di frattura [152], comunemente definito dal FRAX®.

I farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi agiscono determinando una riduzione del riassorbimento dell'osso (agenti anti-riassorbitivi, quali bisfosfonati, modulatori selettivi del recettore degli estrogeni [SERM], calcitonina, e denosumab), o stimolando la formazione dell'osso (agenti anabolici, quali ormone paratiroideo [PTH e abaloparatide]). È stato dimostrato che tutti questi farmaci determinano una riduzione del rischio di fratture vertebrali e in alcuni casi gli agenti anabolici hanno anche dimostrato di ridurre il rischio di fratture non vertebrali, fratture dell'anca incluse [92, 156, 157].

I **bisfosfonati** sono potenti inibitori del riassorbimento osseo e producono il loro effetto tramite il legame con cristalli di idrossiapatite nell'osso, in particolare nei siti attivi di rimodellamento. I bisfosfonati attualmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi in Italia come farmaci di prima linea sono: alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato [152]. Essi differiscono in base alla formulazione e regime terapeutico consigliato, variando da giornaliero, settimanale, mensile o annuale. Tutte le tipologie di regime hanno dimostrato di ridurre le fratture vertebrali, in percentuale variabile tra il 50% e il 60% [158-161]. L'alendronato, il risedronato e l'acido zoledronico hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture non vertebrali [159, 162, 163]. I dati a disposizione supportano l'efficacia dei bisfosfonati nei soggetti con diabete [164].

I **SERM** sono molecole che legano il recettore degli estrogeni e agiscono come estrogeni su alcuni tessuti e come anti-estrogeni su altri. I SERM attualmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi in Italia includono raloxifene e bazedoxifene [152], associati a una riduzione del rischio di frattura vertebrale del 30-50% nelle donne in post-menopausa [165-167]. Il raloxifene ha ridotto del 35% il rischio di fratture vertebrali nello studio Raloxifene Use for The Heart (RUTH), con effetti analoghi tra i sottogruppi, tra cui circa 4.500 donne con diabete [168]. Dati post-marketing hanno confermato che bisfosfonati e raloxifene sono ugualmente efficaci nei soggetti con DM1, DM2 o normoglicemici [169].

Il **denosumab** è un anticorpo monoclonale che esercita un effetto anti-riassorbitivo tramite uno specifico legame con RANK, prevenendo un'interazione con il recettore di RANK [92]. Viene somministrato con iniezioni sottocutanee alla dose di 60 mg ogni 6 mesi. L'efficacia anti-frattura di questa dose è stata dimostrata per fratture vertebrali (-68%), fratture dell'anca (-40%) e fratture non vertebrali (-20%) nelle donne in post-menopausa, durante 3 anni di terapia [170]. Dopo questo periodo, l'incidenza annuale di nuove fratture non-vertebrali è diminuita al quarto anno e rimasta stabile successivamente, mentre il rischio di frattura vertebrale non si è modificato [92, 171]. Tra le poche evidenze disponibili, si segnala che un'analisi post-hoc dello studio registrativo "Freedom" ha evidenziato nei pazienti con diabete trattati con denosumab una riduzione della glicemia a digiuno vs. placebo [172].

Tra i farmaci anabolici, la **teriparatide** è l'unico agente approvato per il trattamento dell'osteoporosi. È il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano ricombinante, e viene somministrato con iniezioni sottocutanee quotidiane [173]. È stato dimostrato che la terapia con teriparatide riduce le fratture vertebrali del 53% [173]. La durata della terapia non dovrebbe eccedere i 24 mesi [152]. Dopo interruzione del trattamento si osserva una rapida riduzione della BMD, ed è perciò raccomandabile iniziare prontamente il trattamento anti-riassorbitivo. Inoltre, a causa dei costi elevati, l'uso della teriparatide è limitato alla prevenzione secondaria nei pazienti con osteoporosi grave con un aumentato rischio di frattura o che non rispondono ai farmaci di anti-riassorbitivi [152].

È stato riportato che la terapia con teriparatide è ugualmente efficace nei pazienti con o senza diabete per quanto riguarda riduzione del rischio di frattura aumento della BMD [174, 175]. La teriparatide sarebbe perfino più efficace nel ridurre le fratture cliniche nei pazienti con diabete (-77%) rispetto a quelli non diabetici (-48%) [175]. Il peculiare meccanismo di azione della teriparatide potrebbe, almeno in parte spiegare tali dati. Infatti la teriparatide, aumentando sia la formazione ossea che, in modo minore, il riassorbimento osseo, potrebbe svolgere un ruolo particolarmente positivo sull'osso

diabetico, caratterizzato da un ridotto rimodellamento osseo.

Approccio terapeutico

Tutti i pazienti in procinto di iniziare una terapia anabolica o anti-riassorbitiva dovrebbero ricevere una supplementazione di vitamina D al fine di raggiungere il target sierico > 30 ng/ml. La scelta terapeutica e le soglie di intervento dovrebbero rifarsi a quanto proposto dalla International Osteoporosis Foundation.

Prevenzione primaria

Pazienti con T-score < -2.0 o in accordo alla soglia di trattamento dell'algoritmo FRAX, dovrebbero iniziare terapia anti-riassorbitiva. I farmaci di prima scelta dovrebbero essere i bisfosfonati (alendronato o risedronato). Il denosumab presenta meno evidenze ma rimane una scelta valida in coloro che non sono tolleranti ai bisfosfonati, o presentano insufficienza renale. Nella realtà italiana, seguendo la nota AIFA, i farmaci di prima scelta rimangono alendronato e risedronato ma la loro rimborsabilità è prevista solo in caso di T-score < -3.0 .

Prevenzione secondaria

In pazienti che presentano già una frattura da fragilità oltre ai bisfosfonati e al denosumab va preso in considerazione l'utilizzo della teriparatide che ha evidenziato forte azione anabolica e riduzione del rischio di frattura nei pazienti con diabete [174].

Nella realtà italiana, indipendentemente dalla BMD i pazienti con frattura da fragilità hanno diritto alla rimborsabilità dei bisfosfonati. Teriparatide è soggetto a maggiori restrizioni, richiedendo la presenza di almeno 3 fratture vertebrali o una massa ossea con T-score < -4.0 + una frattura. Considerato il meccanismo di azione precedentemente descritto, sarebbe opportuno, ove possibile, iniziare terapia con teriparatide in modo da "sbloccare" il turnover osseo, seguito, a fine ciclo, da un anti-riassorbitivo. I pazienti con lunga aspettativa di vita potrebbero ricevere il denosumab alla luce dei dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine [176] nei pazienti non-diabetici.

In accordo alle linee guida rilasciate ad ottobre del 2019 da una coalizione di società scientifiche guidate dalla American Society of Bone and Mineral Research, i pazienti che subiscono una frattura da fragilità, vertebrale o femorale, dovrebbero iniziare il prima possibile terapia anti-riassorbitiva e supplementazione con vitamina D, già durante il ricovero [177].

2.3 Gestione del paziente con diabete e frattura da fragilità



2.3.1 Trattamento chirurgico delle fratture nel paziente con diabete

La coesistenza di diabete ed osteoporosi rende i soggetti affetti da fratture da fragilità (fratture conseguenti a traumi a bassa energia) più vulnerabili alle complicanze, soprattutto a carico degli arti inferiori. Gli individui con DM1 o DM2 con fratture trattate chirurgicamente, e in particolare quelli con complicanze, hanno maggiori probabilità di andare incontro a ritardi nella guarigione e complicanze post-chirurgiche, come le infezioni della ferita chirurgica [178-181], *malunion* e reintervento [182, 183]. Uomini e donne con DM2 presentano un rischio di morte dopo frattura dell'anca del 28% e del 57% superiore rispetto a soggetti non diabetici [1]. Inoltre, i pazienti con diabete ricoverati per frattura dell'anca presentano un aumento del rischio di eventi cardiaci postoperatori, e un aumento di 1-4 giorni dei tempi di degenza [180, 184, 185].

L'assistenza perioperatoria da parte dell'anestesista dovrebbe essere adattata alle esigenze individuali, con particolare attenzione all'equilibrio idrico ed elettrolitico e al controllo metabolico. La neuropatia diabetica, se presente, rappresenta una minaccia per la stabilità emodinamica e respiratoria e può richiedere un monitoraggio più lungo dopo l'intervento chirurgico.

La gestione operatoria del paziente diabetico con frattura prevede, in primo luogo, un accurato *planning* che possa delineare una sintesi stabile proprio in considerazione dell'aumentato rischio di pseudoartrosi. Qualora possibile, le tecniche chirurgiche a cielo chiuso (inchiodamento endomidollare, sintesi percutanea) sono da preferire alla sintesi a cielo aperto in quanto riducono il rischio di sovrainfezione batterica. In aggiunta, una minore invasività cutanea con incisioni ridotte riduce il rischio di sofferenza e necrosi tissutale. Qualora fosse assolutamente necessaria una sintesi a cielo aperto è consigliabile un'abbondante irrigazione del focolaio di frattura al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

Nel periodo post-operatorio, è bene considerare che i soggetti con diabete sono caratterizzati dalla compromissione del normale processo di guarigione delle lesioni cutanee e degli insulti tissutali [186]. Questa condizione determina una maggiore predisposizione allo sviluppo di ferite croniche, come le lesioni ulcerative degli arti inferiori che, a seguito delle complicanze determinate da possibili infezioni, possono condurre anche all'amputazione. La rallentata guarigione delle ferite può inoltre predisporre allo sviluppo di infezioni con una frequenza fino a quattro volte maggiore rispetto al soggetto sano. Una corretta antibiotico profilassi svolta in sala operatoria ed una buona copertura

nell'immediato postoperatorio possono ridurre il rischio di sovrainfezione. È inoltre importante mantenere un buon controllo glicemico nel periodo perioperatorio, poiché in chirurgia ortopedica l'iperglicemia perioperatoria si associa a un aumento del rischio di infezioni del sito chirurgico [187, 188]. Dovrà quindi essere previsto il monitoraggio della glicemia capillare in tutti i pazienti con diabete ricoverati. Gli obiettivi glicemici durante il ricovero sono differenti in funzione delle diverse situazioni cliniche, essendo 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia, nei pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica. Nei pazienti in situazione non critica, l'obiettivo è mantenere valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Per ulteriori indicazioni sulla cura del diabete in ospedale si rimanda al relativo capitolo degli Standard italiani per la cura del diabete mellito [78].

Infine, la medicazione della ferita eseguita in condizioni di sterilità ed in ambiente protetto ne favorisce la corretta riepitelizzazione. In caso di fratture da fragilità in pazienti anziani con diabete, una precoce mobilizzazione riduce il rischio di comparsa di lesioni ulcerative e da pressione dovute ad un alterato apporto ematico per l'angiopatia di fondo. È necessario, dopo l'intervento di osteosintesi, monitorare il paziente con controlli ravvicinati al fine di controllare lo stato di guarigione cutaneo e l'andamento dell'*healing* della frattura che potrebbe essere rallentato.



2.3.2 Gestione del paziente anziano con diabete e frattura da fragilità: modelli ortogeriatrici

Originariamente sviluppato per la gestione in acuto dei pazienti fratturati più vulnerabili, il modello ortogeriatrico attualmente copre l'intero percorso terapeutico dei pazienti fratturati, fino a includere programmi per la prevenzione di nuove fratture. Non tutte le componenti del percorso ortogeriatrico sono disponibili ovunque.

A seconda del contesto, è possibile identificare tre modelli ortogeriatrici principali: di consulenza, cure integrate e riabilitazione. I primi due si riferiscono alla gestione in acuto e differiscono per il ruolo del geriatra, che è rispettivamente un consulente o è completamente responsabile della gestione del paziente fratturato. Il modello ortogeriatrico riabilitativo viene applicato a pazienti fratturati sottoposti a riabilitazione ospedaliera e riveste particolare valore nei soggetti con importanti comorbidità, come il diabete e le complicanze associate. È importante enfatizzare il ruolo

centrale della valutazione geriatrica multidimensionale e, successivamente, della gestione multidisciplinare personalizzata e dell'integrazione sociosanitaria.

Gli obiettivi e i contenuti clinici della gestione ortogeriatrica variano secondo il contesto e il momento in cui si svolge l'intervento. I seguenti punti meritano una particolare attenzione:

- Idratazione e nutrizione, specialmente al momento del ricovero e nella fase perioperatoria.
- Prevenzione e screening della flebite.
- Riduzione del tempo di permanenza dei cateteri
- Mobilitazione e prevenzione delle ulcere da decubito.
- Monitoraggio della pressione arteriosa nei soggetti a rischio e nella fase perioperatoria
- Prevenzione e screening dell'anemia.
- Equilibrio metabolico ed elettrolitico.
- Equilibrio acido base nei pazienti a rischio.
- Limitare il numero di farmaci e il rischio di interazioni.
- Screening di eventuali reazioni avverse ai farmaci.
- (Prevenzione e) screening del declino cognitivo postoperatorio.
- Prevenzione e diagnosi tempestiva delle complicazioni infettive.

I pazienti con diabete sono particolarmente a rischio di complicanze mediche a causa delle comorbidità associate al diabete, come le alterazioni della funzione renale. Pertanto, i pazienti con diabete sembrano essere il target ideale per le cure ortogeriatriche.

Infine, il ricovero dovrebbe essere anche l'occasione per ricercare eventuali complicanze del diabete e altre condizioni croniche non precedentemente diagnosticate, per pianificare il percorso diagnostico e terapeutico, in particolare nei pazienti con una storia di cadute in assenza di una causa identificata.

3. CONCLUSIONI

La fragilità ossea rappresenta una complicanza tipica del diabete che può colpire i pazienti di età e con gravità diverse a seconda del tipo di diabete, la durata di malattia e la insorgenza di altre complicanze [189]. Il DM1 insorge precocemente, comportando un alto rischio di complicanze che compaiono in genere dopo la pubertà e dopo 5-10 anni dall'esordio. Per tale motivo lo screening per le fratture, avvalendosi di una attenta anamnesi ed eventualmente di tecniche strumentali come la DXA, dovrebbe essere considerato già dalla fase finale della adolescenza (Linee guida ISPAD). Nel DM1 particolare attenzione va posta alla lunga storia di malattia, le complicanze o un compenso glicemico non ottimale, fattori che sono associati a un aumentato rischio di frattura. Il DM2 presenta una patogenesi della fragilità ossea molto più complessa. I pazienti con prediabete o neo-diagnosticati non presentano un aumentato rischio di fragilità ossea probabilmente per via dell'effetto anabolico dell'iperinsulinemia. Inoltre, nelle prime fasi della malattia i pazienti vengono generalmente trattati con metformina, che ha mostrato effetto neutro o addirittura positivo sull'osso [133]. Tuttavia, come riportato in grandi studi di coorte, lentamente la funzione delle cellule β diminuisce e si manifesta l'iperglicemia con conseguente glucotossicità e infiammazione, produzione di specie reattive dell'ossigeno e AGE, causando danni agli organi e aumentando il rischio di complicanze [190-269]. In questa fase, le proprietà dei minerali ossei e la resistenza ossea sono compromesse [83, 89, 191]. Spesso i pazienti ricevono un trattamento combinato con metformina e sulfoniluree, TZD, inibitori del DPP-4, inibitori SGLT2i, GLP-1 analoghi o il trattamento insulinico basale [192]. Mentre gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori DPP-4 hanno azione neutra o positiva sulla salute dell'osso, l'uso di TZD e sulfoniluree è stato associato ad un aumentato rischio di frattura [13, 65, 66]. Da valutare nel tempo la sicurezza del canagliflozin, su cui i dati circa il rischio di frattura sono contrastanti. Inoltre, anche il trattamento con insulina, comporta un aumento del rischio di frattura [13, 66]. Non è ancora chiaro se ciò è dovuto a una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici associati al trattamento o al fatto che l'insulina di solito è prescritta in fasi più avanzate della malattia, quando sono spesso già presenti le complicanze del diabete.

I DM2 con età >50 anni o con età inferiore che presentano già una frattura da fragilità o altri fattori di rischio legati al diabete (complicanze, scarso compenso glicemico, lunga durata di malattia), dovrebbero essere sottoposti ad esame densitometrico mediante DXA o altri metodi di screening (FRAX[®], TBS) ed eventualmente a valutazione morfometrica. È importante ottenere un controllo glicemico più serrato nei giovani e meno stringente negli anziani, per evitare il rischio di ipoglicemie e, di conseguenza, di cadute. La scelta terapeutica dovrebbe cadere su farmaci con profilo neutro/positivo sul metabolismo osseo, evitando negli anziani i TZD, le sulfoniluree e l'eccessiva intensificazione del trattamento insulinico. Modelli di cura moderni come le unità ortogeriatriche dovrebbero guidare il percorso ospedaliero e domiciliare dei pazienti anziani con diabete fratturati. È importante considerare che sia i pazienti con DM1 che quelli con DM2 necessitano di un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D. La terapia anti-osteoporosi dovrebbe essere iniziata con un T-score < -2.0 o in presenza di una frattura vertebrale o di femore. Tra i farmaci disponibili, anti-riassorbitivi come alendronato o denosumab e anabolici come la teriparatide presentano maggiori evidenze cliniche nei pazienti con diabete. È imperativo che il



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA



paziente diabetico con ridotta massa ossea o fratture da fragilità venga sottoposto, oltre che a trattamento clinico, anche a percorsi di prevenzione delle cadute.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Tebe C, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, *et al.* The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis. *Osteoporos Int.* 2019;30:2407-15.
- [2] Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, *et al.* Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152:380-90.
- [3] Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, *et al.* Bone, sweet bone--osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:297-305.
- [4] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, *et al.* Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:208-19.
- [5] Wang H, Ba Y, Xing Q, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e024067.
- [6] Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, *et al.* Prevalence of Morphometric Vertebral Fractures in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:1635-40.
- [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 study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care.* 2015;38:1913-20.
- [8] Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, *et al.* Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:63-9.
- [9] Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, *et al.* Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91:3404-10.
- [10] de Liefde I, van der Klift M, de Laet CE, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713-20.
- [11] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, *et al.* Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001;86:32-8.
- [12] Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, *et al.* Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care.* 2006;29:1573-8.

- [13] Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, *et al.* Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57:2057-65.
- [14] Li CI, Liu CS, Lin WY, *et al.* Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1338-46.
- [15] Johnston SS, Conner C, Aagren M, *et al.* Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:634-43.
- [16] Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:186-91.
- [17] Ma L, Oei L, Jiang L, *et al.* Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Epidemiology*. 2012;27:319-32.
- [18] 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*. 2007;18:427-44.
- [19] Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, *et al.* Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23:1334-42.
- [20] Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol*. 2018;55:305-14.
- [21] Napoli N, Conte C, Pedone C, *et al.* Effect of Insulin Resistance on BMD and Fracture Risk in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;10.1210/jc.2018-02539.
- [22] Ehnert S, Freude T, Ihle C, *et al.* Factors circulating in the blood of type 2 diabetes mellitus patients affect osteoblast maturation - description of a novel in vitro model. *Exp Cell Res*. 2015;332:247-58.
- [23] Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, *et al.* Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1996;11:931-7.

- [24] Miranda C, Giner M, Montoya MJ, *et al.* Influence of high glucose and advanced glycation end-products (ages) levels in human osteoblast-like cells gene expression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:377.
- [25] Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, *et al.* Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone.* 2007;40:345-53.
- [26] Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, *et al.* The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Hormone and Metabolic Research = Hormon-Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme.* 2007;39:871-5.
- [27] Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, *et al.* Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;461:193-9.
- [28] Wang X, Shen X, Li X, *et al.* Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone.* 2002;31:1-7.
- [29] Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, *et al.* Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995;44:775-82.
- [30] Napoli N, Conte C, Eastell R, *et al.* Bone turnover markers do not predict fracture risk in type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2020;10.1002/jbmr.4140.
- [31] Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2017;8:1898.
- [32] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, *et al.* Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013;13:435-44.
- [33] Gilbert L, He X, Farmer P, *et al.* Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 2000;141:3956-64.
- [34] Glajchen N, Epstein S, Ismail F, *et al.* Bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus: osteocalcin as a measure of bone remodeling. *Endocrinology.* 1988;123:290-5.
- [35] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31:266-300.
- [36] Aguiari P, Leo S, Zavan B, *et al.* High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:1226-31.

- [37] Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, *et al.* Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2294-300.
- [38] Sheu Y, Cauley JA. The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9:67-75.
- [39] Abdalrahman N, McComb C, Foster JE, *et al.* Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1386-93.
- [40] Armas LA, Akhter MP, Drincic A, *et al.* Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone.* 2012;50:91-6.
- [41] Carvalho AL, Massaro B, Silva L, *et al.* Emerging Aspects of the Body Composition, Bone Marrow Adipose Tissue and Skeletal Phenotypes in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom.* 2018;10.1016/j.jocd.2018.06.007.
- [42] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, *et al.* Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1317-28.
- [43] McNair P, Madsbad S, Christensen MS, *et al.* Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1979;90:463-72.
- [44] Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, *et al.* The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978;9:329-35.
- [45] Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, *et al.* Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2915-20.
- [46] Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, *et al.* Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res.* 2018;50:161-76.
- [47] Kim YJ, Park SO, Kim TH, *et al.* The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2013;60:179-84.
- [48] Chen SC, Shepherd S, McMillan M, *et al.* Skeletal Fragility and Its Clinical Determinants in Children With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3585-94.
- [49] Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, *et al.* FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27:301-8.

- [50] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, *et al.* Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495-505.
- [51] Leslie WD, Morin SN, Lix LM, *et al.* Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2014;25:2817-24.
- [52] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, *et al.* Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184-92.
- [53] Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, *et al.* Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1612-7.
- [54] Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, *et al.* Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31:391-6.
- [55] Miao J, Brismar K, Nyren O, *et al.* Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.* 2005;28:2850-5.
- [56] Vavanikunnel J, Charlier S, Becker C, *et al.* Association Between Glycemic Control and Risk of Fracture in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1645-54.
- [57] Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, *et al.* Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1198-203.
- [58] Viegas M, Costa C, Lopes A, *et al.* Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications.* 2011;25:216-21.
- [59] Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, *et al.* Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone.* 2007;40:1595-601.
- [60] Nyman JS, Even JL, Jo CH, *et al.* Increasing duration of type 1 diabetes perturbs the strength-structure relationship and increases brittleness of bone. *Bone.* 2011;48:733-40.
- [61] Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:160-8.
- [62] Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, *et al.* Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and

fatigue life. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24:1618-27.

[63] Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, *et al.* Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1054-60.

[64] Nicodemus KK, Folsom AR, Iowa Women's Health S. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24:1192-7.

[65] Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180:32-9.

[66] Losada E, Soldevila B, Ali MS, *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*. 2018;29:2079-86.

[67] Vinik AI, Camacho P, Reddy S, *et al.* Aging, Diabetes, and Falls. *Endocr Pract*. 2017;23:1117-39.

[68] Vestergaard P. Drugs Causing Bone Loss. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;10.1007/164_2019_340.

[69] Johnell O, Kanis JA, Oden A, *et al.* Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1185-94.

[70] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, *et al.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-82.

[71] Martinez-Laguna D, Tebe C, Nogues X, *et al.* Fracture risk in type 2 diabetic patients: A clinical prediction tool based on a large population-based cohort. *PLoS One*. 2018;13:e0203533.

[72] Koromani F, Oei L, Shevroja E, *et al.* Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. *Diabetes Care*. 2020;43:137-44.

[73] Fraser LA, Pritchard J, Ioannidis G, *et al.* Clinical risk factors for fracture in diabetes: a matched cohort analysis. *J Clin Densitom*. 2011;14:416-21.

[74] Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, *et al.* Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2000;11:455-9.

- [75] Jensen MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporos Int.* 2019;30:1663-70.
- [76] Ntouva A, Toulis KA, Keerthy D, *et al.* Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:51-8.
- [77] Shah VN, Wu M, Foster N, *et al.* Severe hypoglycemia is associated with high risk for falls in adults with type 1 diabetes. *Arch Osteoporos.* 2018;13:66.
- [78] Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. Disponibile da <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
- [79] American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S37-S47.
- [80] Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, *et al.* Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29:2585-96.
- [81] Dagan N, Elnekave E, Barda N, *et al.* Automated opportunistic osteoporotic fracture risk assessment using computed tomography scans to aid in FRAX underutilization. *Nat Med.* 2020;26:77-82.
- [82] Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, *et al.* Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11:577-82.
- [83] Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT. Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. 2017. Disponibile sui siti web delle Società parte della Commissione.
- [84] Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, *et al.* Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone.* 2019;125:194-9.
- [85] Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, *et al.* Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetol.* 2017;54:479-88.
- [86] Weber DR, Gordon RJ, Kelley JC, *et al.* Poor Glycemic Control Is Associated With Impaired Bone Accrual in the Year Following a Diagnosis of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4511-20.
- [87] Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, *et al.* Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41:2026-44.

- [88] Karim L, Moulton J, Van Vliet M, *et al.* Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone*. 2018;114:32-9.
- [89] Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, *et al.* Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res*. 2010;25:285-91.
- [90] Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, *et al.* Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1923-30.
- [91] Busetto L, Dicker D, Azran C, *et al.* Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10:597-632.
- [92] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
- [93] Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, *et al.* The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014;79:122-32.
- [94] Lorenzo-Lopez L, Maseda A, de Labra C, *et al.* Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17:108.
- [95] Lipkin EW, Schwartz AV, Anderson AM, *et al.* The Look AHEAD Trial: bone loss at 4-year follow-up in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2822-9.
- [96] Wing RR, Bolin P, Brancati FL, *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-54.
- [97] Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr*. 2006;136:1453-6.
- [98] Villareal DT, Fontana L, Das SK, *et al.* Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2016;31:40-51.

- [99] Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, *et al.* Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2019;10.1002/jbmr.3905.
- [100] Villareal DT, Chode S, Parimi N, *et al.* Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.* 2011;364:1218-29.
- [101] Rodriguez-Manas L, Bayer AJ, Kelly M, *et al.* An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes--the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15:34.
- [102] Cadore EL, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, *et al.* Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output, and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *Age (Dordr).* 2014;36:773-85.
- [103] Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, *et al.* Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: strength of the evidence. *J Aging Res.* 2012;2012:284635.
- [104] Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, *et al.* An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging.* 2018;7:10-20.
- [105] Huisingh-Scheetz M, Wroblewski K, Kocherginsky M, *et al.* The Relationship Between Physical Activity and Frailty Among U.S. Older Adults Based on Hourly Accelerometry Data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73:622-9.
- [106] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, *et al.* Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23:771-87.
- [107] Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:1465-73.
- [108] Cesari M, Prince M, Thiagarajan JA, *et al.* Frailty: An Emerging Public Health Priority. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:188-92.
- [109] Pilotto A, Cella A, Pilotto A, *et al.* Three Decades of Comprehensive Geriatric Assessment: Evidence Coming From Different Healthcare Settings and Specific Clinical Conditions. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:192 e1- e11.
- [110] Van Craen K, Braes T, Wellens N, *et al.* The effectiveness of inpatient geriatric evaluation and management units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:83-92.

- [111] International Diabetes Federation. IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes. IDF, Brussels. Available at: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>.
- [112] Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, *et al.* Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. JAMA. 2016;315:1034-45.
- [113] Rodriguez-Manas L, Laosa O, Vellas B, *et al.* Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10:721-33.
- [114] American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43:S152-S62.
- [115] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, *et al.* 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43:487-93.
- [116] Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, *et al.* Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in mexican american older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:M648-53.
- [117] Lee RH, Sloane R, Pieper C, *et al.* Glycemic Control and Insulin Treatment Alter Fracture Risk in Older Men With Type 2 Diabetes Mellitus. J Bone Miner Res. 2019;34:2045-51.
- [118] Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, *et al.* Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. Diabetes Care. 2002;25:1749-54.
- [119] Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, *et al.* Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. Diabetes Care. 2002;25:1983-6.
- [120] 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. 2005;48:1292-9.
- [121] Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, *et al.* Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care. 2008;31:845-51.
- [122] Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, *et al.* Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. Diabetologia. 2012;55:2929-37.

- [123] Monami M, Cresci B, Colombini A, *et al.* Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:199-203.
- [124] Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:759-71.
- [125] Bilik D, McEwen LN, Brown MB, *et al.* Thiazolidinediones and fractures: evidence from translating research into action for diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4560-5.
- [126] Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, *et al.* The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000154.
- [127] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, *et al.* Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91:3349-54.
- [128] Ye Y, Zhao C, Liang J, *et al.* Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. *Front Pharmacol.* 2018;9:1517.
- [129] Patel S, Hickman A, Frederich R, *et al.* Safety of Ertugliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Pooled Analysis of Seven Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11:1347-67.
- [130] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, *et al.* Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101:157-66.
- [131] Ueda P, Svanström H, Melbye M, *et al.* Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4365.
- [132] Schmedt N, Andersohn F, Walker J, *et al.* 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.* 2019;21:52-60.
- [133] Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, *et al.* Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int.* 2015;26:2073-89.
- [134] Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, *et al.* GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2909-17.
- [135] Mabiliau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Diabetes.* 2014;6:260-6.

- [136] Driessen JHM, de Vries F, van Onzenoort H, *et al.* The use of incretins and fractures – a meta-analysis on population-based real life data. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83:923-6.
- [137] Mosenzon O, Wei C, Davidson J, *et al.* Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:2142-50.
- [138] Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, *et al.* Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:78-86.
- [139] Monami M, Dicembrini I, Antenore A, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011;34:2474-6.
- [140] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, *et al.* Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017;27:2279-89.
- [141] Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, *et al.* Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5085.
- [142] Lu CW, Chang YK, Chang HH, *et al.* Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2087.
- [143] Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, *et al.* Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2014;25:151-8.
- [144] Rousseau C, Jean S, Gamache P, *et al.* Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i3794.
- [145] Yu EW, Lee MP, Landon JE, *et al.* Fracture Risk After Bariatric Surgery: Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1229-36.
- [146] Lindeman KG, Greenblatt LB, Rourke C, *et al.* Longitudinal 5-Year Evaluation of Bone Density and Microarchitecture After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:4104-12.
- [147] Madeira E, Madeira M, Guedes EP, *et al.* Impact of Weight Loss With Intra-gastric Balloon on Bone Density and Microstructure in Obese Adults. *J Clin Densitom*. 2019;22:279-86.
- [148] Vilarrasa N, Fabregat A, Toro S, *et al.* Nutritional deficiencies and bone metabolism after endobariatric in obese type 2 patients with diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:1447-50.
- [149] Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus*. 2018;2:121-33.

- [150] Madsen LR, Espersen R, Ornstrup MJ, *et al.* Bone Health in Patients with Type 2 Diabetes Treated by Roux-En-Y Gastric Bypass and the Role of Diabetes Remission. *Obes Surg.* 2019;10.1007/s11695-019-03753-3.
- [151] Blom-Hogestol IK, Mala T, Kristinsson JA, *et al.* Changes in bone quality after Roux-en-Y gastric bypass: A prospective cohort study in subjects with and without type 2 diabetes. *Bone.* 2020;130:115069.
- [152] Rossini M, Adami S, Bertoldo F, *et al.* Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016;68:1-39.
- [153] Gil-Diaz MC, Raynor J, O'Brien KO, *et al.* Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019;56:1091-102.
- [154] Larsen AU, Grimnes G, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D3 supplementation on bone mineral density in subjects with prediabetes. *Osteoporos Int.* 2018;29:171-80.
- [155] Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, *et al.* The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017;28:447-62.
- [156] Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* 2017;10.1111/joim.12725.
- [157] Saito T, Sterbenz JM, Malay S, *et al.* Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28:3289-300.
- [158] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348:1535-41.
- [159] Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
- [160] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, *et al.* Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15:792-8.

- [161] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, *et al.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
- [162] Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, *et al.* Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. *J Intern Med.* 2017;282:546-59.
- [163] Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282:1344-52.
- [164] Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, *et al.* Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1547-53.
- [165] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1999;282:637-45.
- [166] Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, *et al.* Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012;23:351-63.
- [167] Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
- [168] Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, *et al.* Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:112-20.
- [169] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcified Tissue International.* 2011;88:209-14.
- [170] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
- [171] Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, *et al.* Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.* 2015;26:2763-71.

- [172] Napoli N, Pannacciulli N, Vittinghoff E, *et al.* Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34:e2991.
- [173] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
- [174] Schwartz AV, Pavo I, Alam J, *et al.* Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone.* 2016;91:152-8.
- [175] Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara 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.* 2018;116:58-66.
- [176] Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, *et al.* Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3450-61.
- [177] Conley RB, Adib G, Adler RA, *et al.* Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res.* 2020;35:36-52.
- [178] Hernandez RK, Do TP, Critchlow CW, *et al.* Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database. *Acta Orthop.* 2012;83:653-60.
- [179] Humphers JM, Shibuya N, Fluhman BL, *et al.* The impact of glycosylated hemoglobin and diabetes mellitus on wound-healing complications and infection after foot and ankle surgery. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2014;104:320-9.
- [180] Norris R, Parker M. Diabetes mellitus and hip fracture: a study of 5966 cases. *Injury.* 2011;42:1313-6.
- [181] Wukich DK, Joseph A, Ryan M, *et al.* Outcomes of ankle fractures in patients with uncomplicated versus complicated diabetes. *Foot Ankle Int.* 2011;32:120-30.
- [182] Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci.* 2015;28:57-71.
- [183] Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, *et al.* Skeletal Metabolism, Fracture Risk, and Fracture Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65:1757-66.

- [184] Golinviaux NS, Bohl DD, Basques BA, *et al.* Diabetes confers little to no increased risk of postoperative complications after hip fracture surgery in geriatric patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:1043-51.
- [185] Nirantharakumar K, Toulis KA, Wijesinghe H, *et al.* Impact of diabetes on inpatient mortality and length of stay for elderly patients presenting with fracture of the proximal femur. *J Diabetes Complications.* 2013;27:208-10.
- [186] Akiboye F, Rayman G. Management of Hyperglycemia and Diabetes in Orthopedic Surgery. *Curr Diab Rep.* 2017;17:13.
- [187] Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, *et al.* Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1181-6.
- [188] Sadoskas D, Suder NC, Wukich DK. Perioperative Glycemic Control and the Effect on Surgical Site Infections in Diabetic Patients Undergoing Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2016;9:24-30.
- [189] Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes.* 2019;10:421-45.
- [190] Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4137-42.
- [191] Farr JN, Drake MT, Amin S, *et al.* In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2014;29:787-95.
- [192] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S98-S110.