



CONGRESSO REGIONALE AMD-SID UMBRIA 2022

CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA: UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE

Assisi (PG) 18/11/2022-19/11/2022



Tyqr ufu"u" _ ¥¥;

Dr. Michelantonio De Fano

**Specialista in Endocrinologia
Dottorando in Medicina e Chirurgia Traslazionale
Università degli Studi di Perugia**



Disclosure

Il sottoscritto Dr. Michelantonio De Fano dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Eli-Lilly
- Novo-Nordisk
- Boehringer Ingelheim
- IBSA
- Savio Pharma

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

In fede, Michelantonio De Fano



Agenda

- Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?
- Fisiopatologia e differenze tra diabete di tipo 1 e tipo 2
- Approccio diagnostico-terapeutico
- Ci sono delle terapie da preferire?



Agenda

- Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?
- Fisiopatologia e differenze tra diabete di tipo 1 e tipo 2
- Approccio diagnostico-terapeutico
- Ci sono delle terapie da preferire?



Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

[Advanced](#)
[Create alert](#)
[Create RSS](#)
[User Guide](#)

Sorted by: Best match

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

☐ Abstract
☐ Free full text
☐ Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

☐ Associated data

ARTICLE TYPE

☐ Books and Documents
☐ Clinical Trial
☐ Meta-Analysis
☐ Randomized Controlled Trial
☐ Review
☐ Systematic Review

PUBLICATION DATE

☐ 1 year
☐ 5 years
☐ 10 years
☐ Custom Range

7,556 results

<< < Page 1 of 756 > >>

☐
Diabetes Mellitus and Osteoporosis Correlation: Challenges and Hopes.
1 Ala M, Jafari RM, Dehpour AR.
Cite Curr Diabetes Rev. 2020;16(9):984-1001. doi: 10.2174/1573399816666200324152517.
PMID: 32208120 Review.
Share **Diabetes** and **osteoporosis** are two common diseases with different complications. ...Considering the correlation between **diabetes** and **osteoporosis**, more efficient management of both diseases, in conditions of concomitant incidence or cause and effect con ...

☐
Diabetes mellitus and osteoporosis.
2 Paschou SA, Vryonidou A.
Cite Minerva Endocrinol. 2019 Dec;44(4):333-335. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03040-2. Epub 2019 Jun 21.
Share PMID: 31240900 No abstract available.

☐
Osteoporosis-associated fracture and diabetes.
3 Kurra S, Fink DA, Siris ES.
Cite Endocrinol Metab Clin North Am. 2014 Mar;43(1):233-43. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.004. Epub 2013 Dec 10.
Share PMID: 24582100 Review.
Osteoporosis and **diabetes mellitus** are chronic diseases with significant associated morbidity and mortality. Recent evidence suggests that both type 1 and type 2 **diabetes** are associated with an increased fracture risk. Fracture as a complication of ...

☐
An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis.
4 Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA.
Cite Expert Opin Biol Ther. 2019 Sep;19(9):937-948. doi: 10.1080/14712598.2019.1618266. Epub 2019 May 27.
Share PMID: 31079501 Review.
Introduction: Currently, 424 million people aged between 20 and 79 years worldwide are **diabetic**. More than 25% of adults aged over 65 years in North America have Type 2 **diabetes mellitus** (DM). **Diabetes**-induced **osteoporosis** (DM-OS) is caused by c ...

☐
Diabetes and Osteoporosis: Part II, Clinical Management.
5 Schacter GI, Leslie WD.
Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Jun;50(2):287-297. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.006. Epub 2021

2020: 666 articoli
2021: 735 articoli
2022: 587 articoli

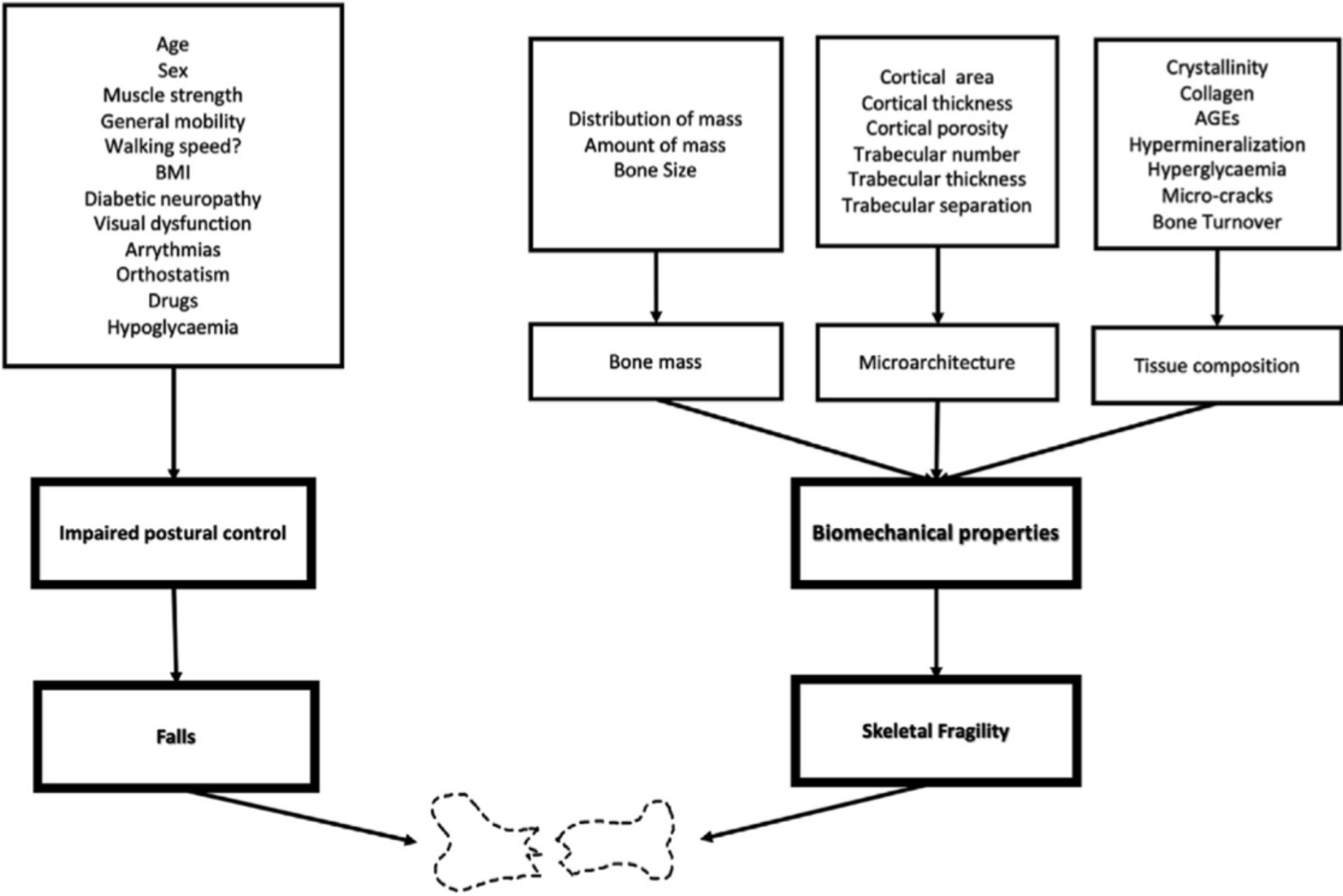


Correlazione tra diabete, fragilità ossea e fratture

Diabetes and osteoporosis – Treating two entities: A challenge or cause for concern?

Nicklas H. Rasmussen*, Peter Vestergaard

Steno Diabetes Center North Denmark, Aalborg University Hospital, Denmark





SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA



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

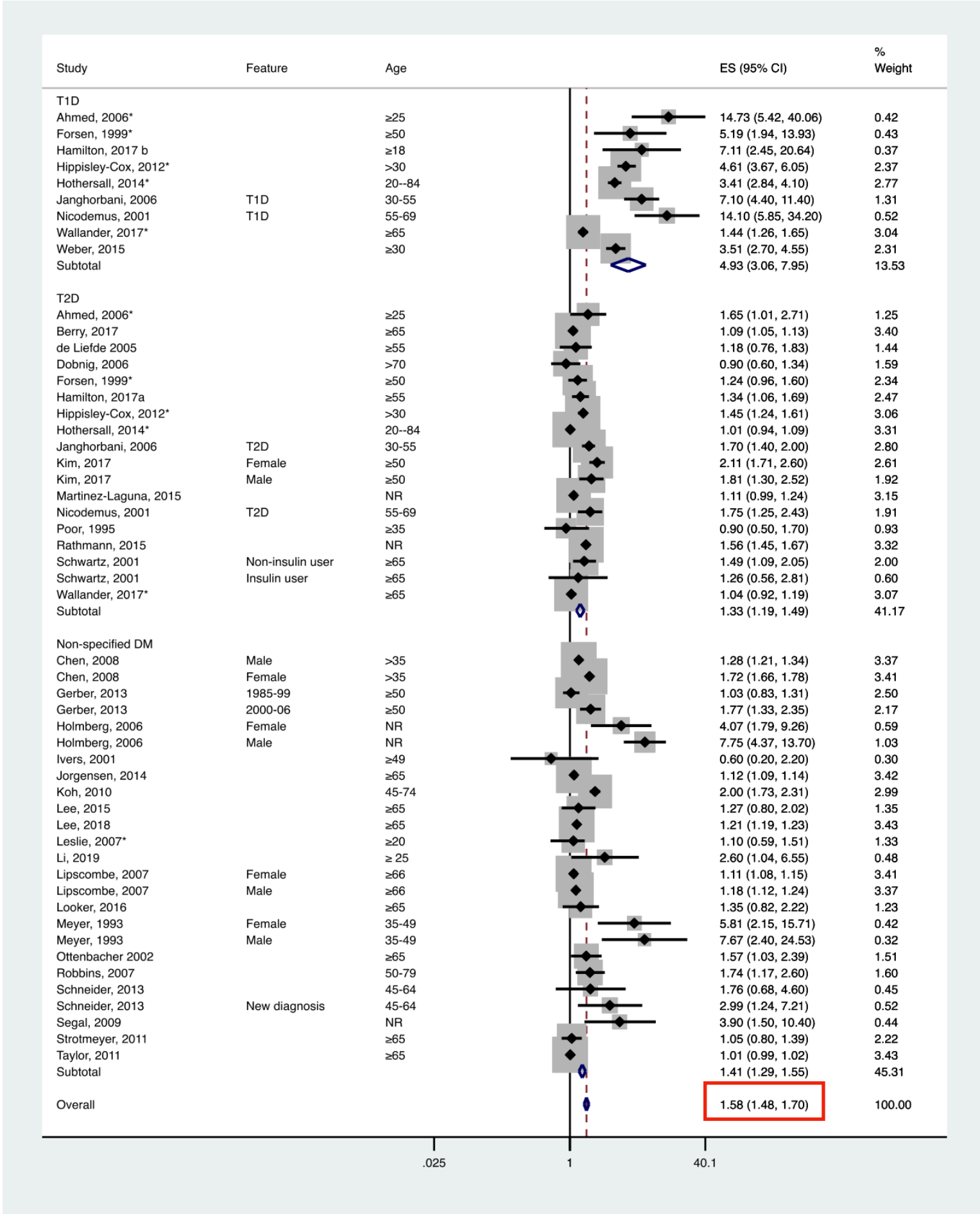
Il termine **“osteopatia diabetica”** è utilizzato per descrivere le alterazioni della densità minerale e dei processi di crescita e rimodellamento osseo, come pure l’aumentato rischio di frattura, associati alla presenza di diabete tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2).

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.



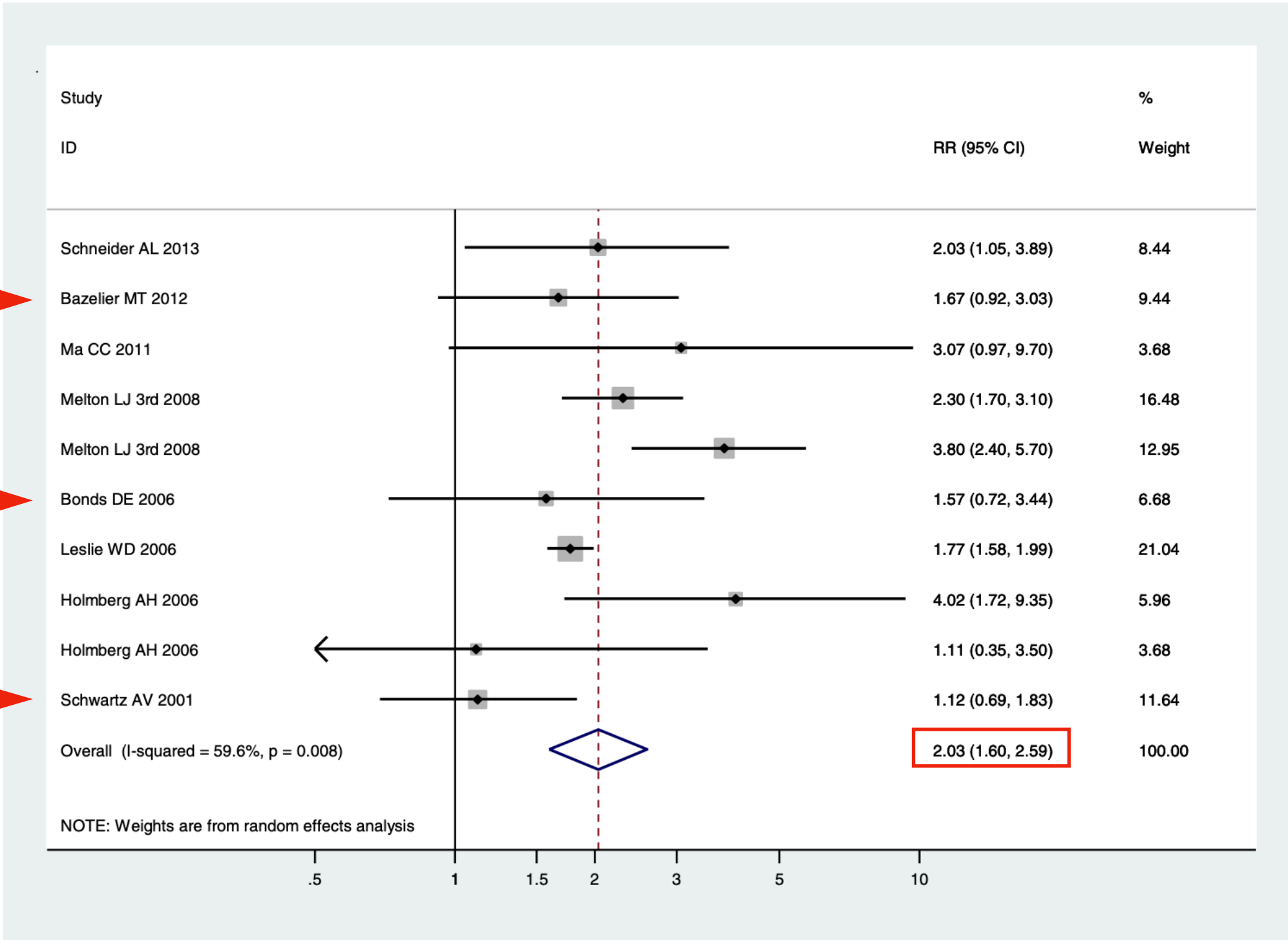
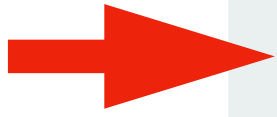
Agenda

- Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?
- **Fisiopatologia e differenze tra diabete di tipo 1 e tipo 2**
- Approccio diagnostico-terapeutico
- Ci sono delle terapie da preferire?



Fratture d'anca:

- 4.93 (95% CI: 3.06-7.95) nei soggetti con DM1
- 1.33 (95% CI: 1.19-1.49) nei soggetti con DM2



Fratture vertebrali:

- Incremento nei soggetti con DM 1 rispetto ai sani
- Incremento non significativo nel DM 2

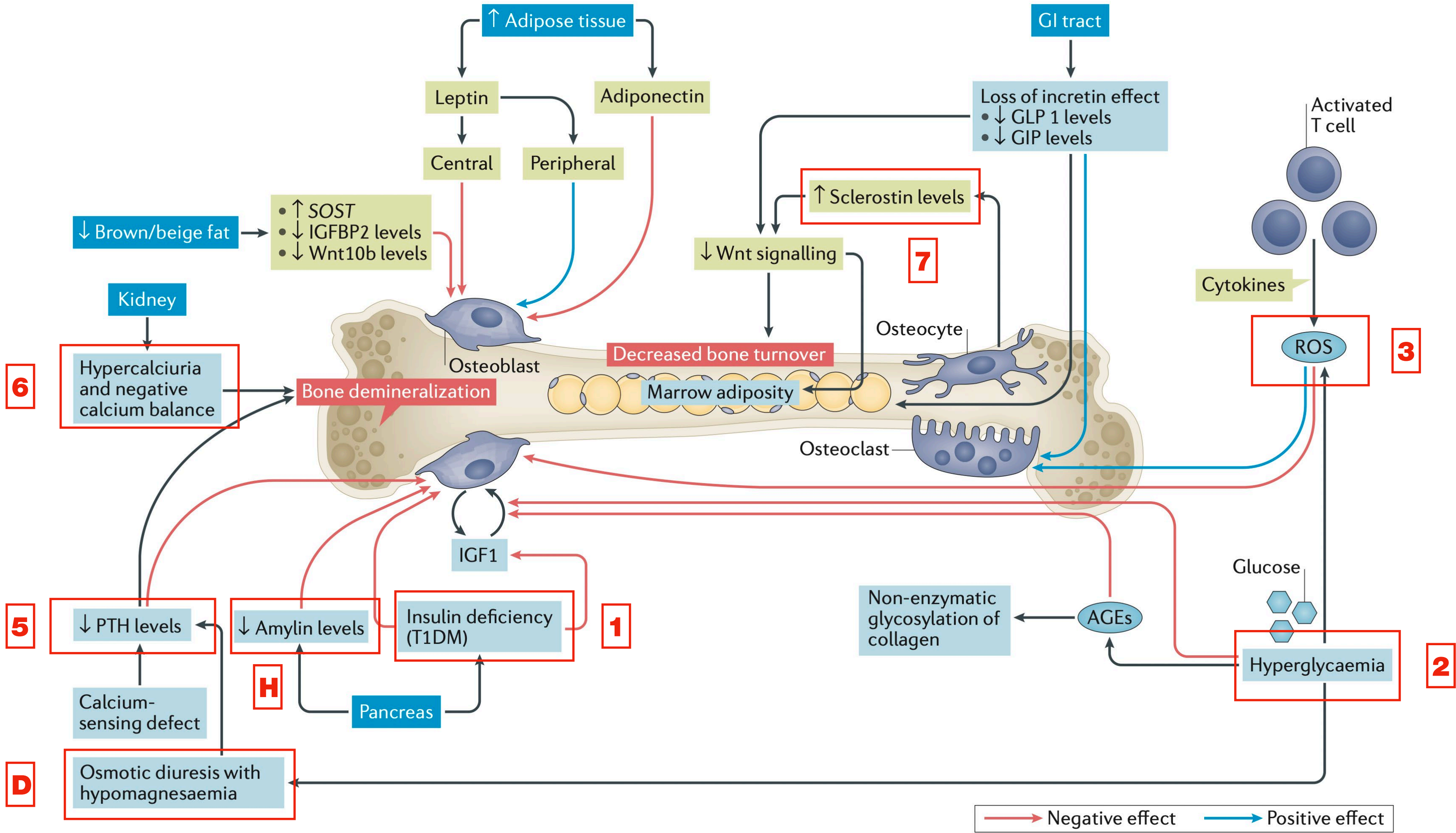
Table 2. Diabetes and Risk of Morphometric Vertebral Fracture in Older Men

Model	Prevalent vertebral fractures		Incident vertebral fractures	
	<i>n</i>	OR (95%CI)	<i>n</i>	OR (95%CI)
Model 1: age, race, clinic site	5554	0.91 (0.74–1.18)	4102	1.05 (0.68–1.62)
Model 2: Model 1, BMI	5554	0.93 (0.70–1.25)	4102	1.10 (0.71–1.71)
Model 3: Model 2, spine aBMD	5545	1.05 (0.78–1.40)	4097	1.28 (0.81–2.00)
Model 4: Model 2, spine vBMD	3342	1.30 (0.89–1.88)	2475	1.40 (0.78–2.53)

Model 1: adjusted for age, race, clinic site; Model 2: Model 1, BMI; Model 3: Model 2, spine aBMD; Model 4: Model 2, spine vBMD.



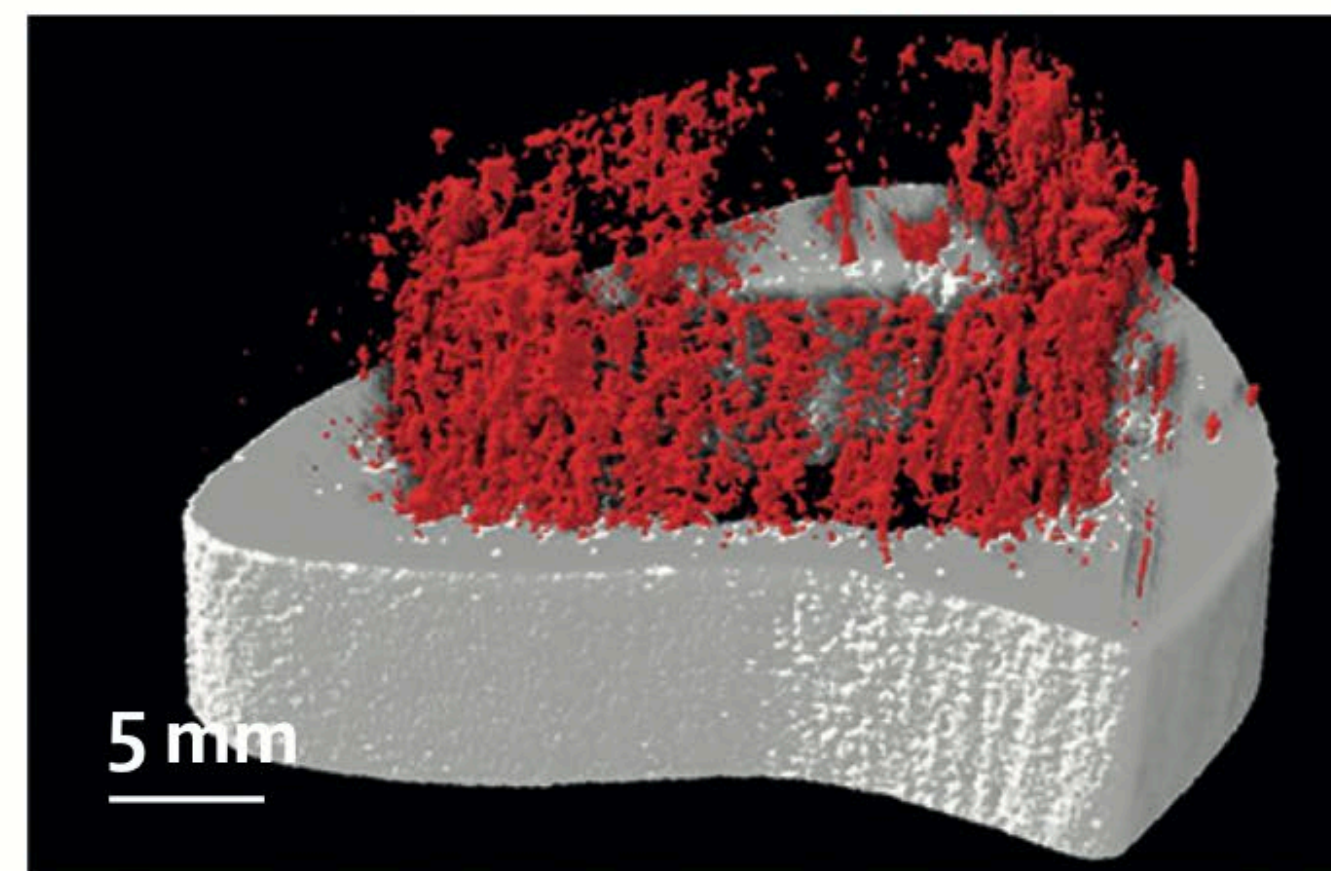
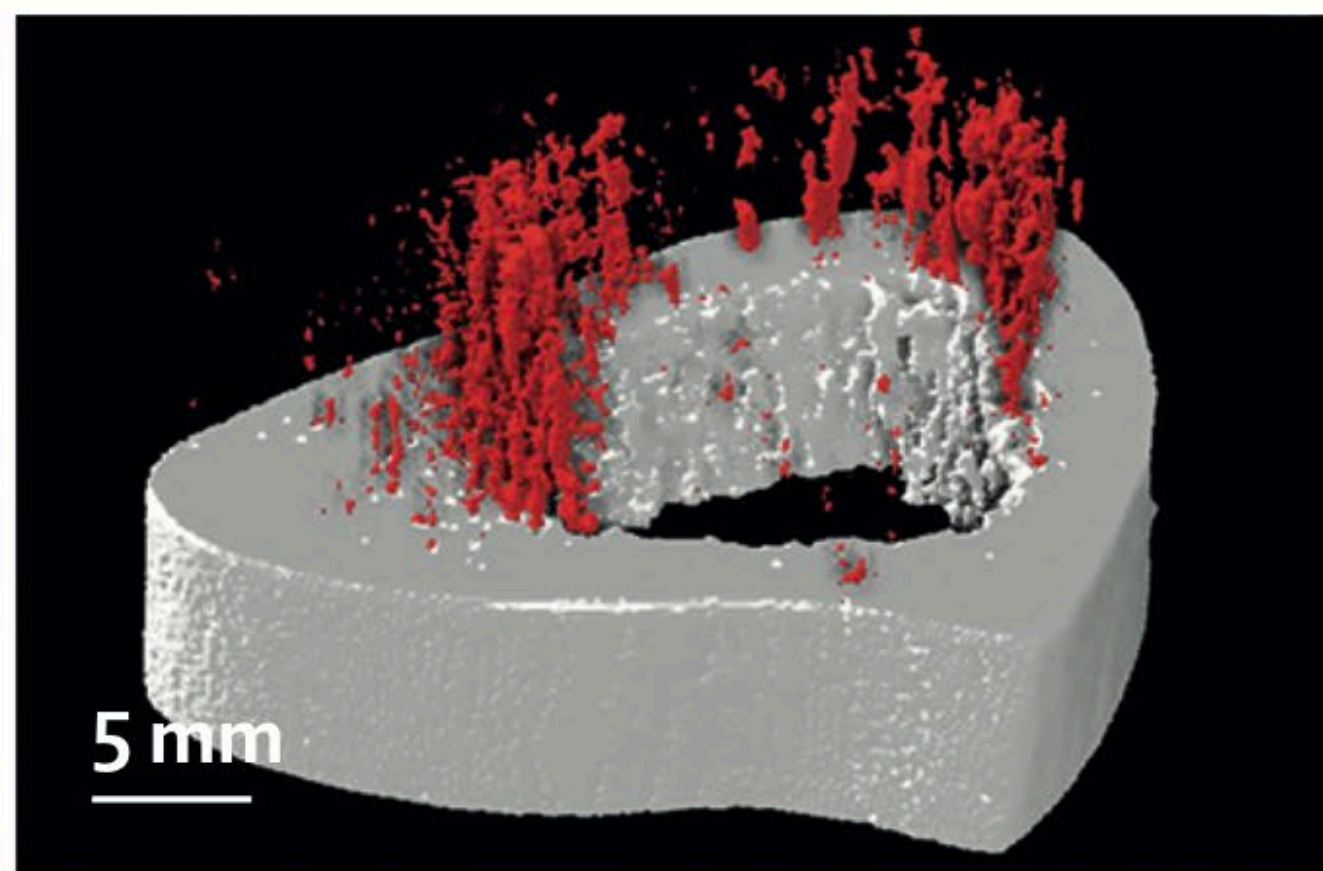
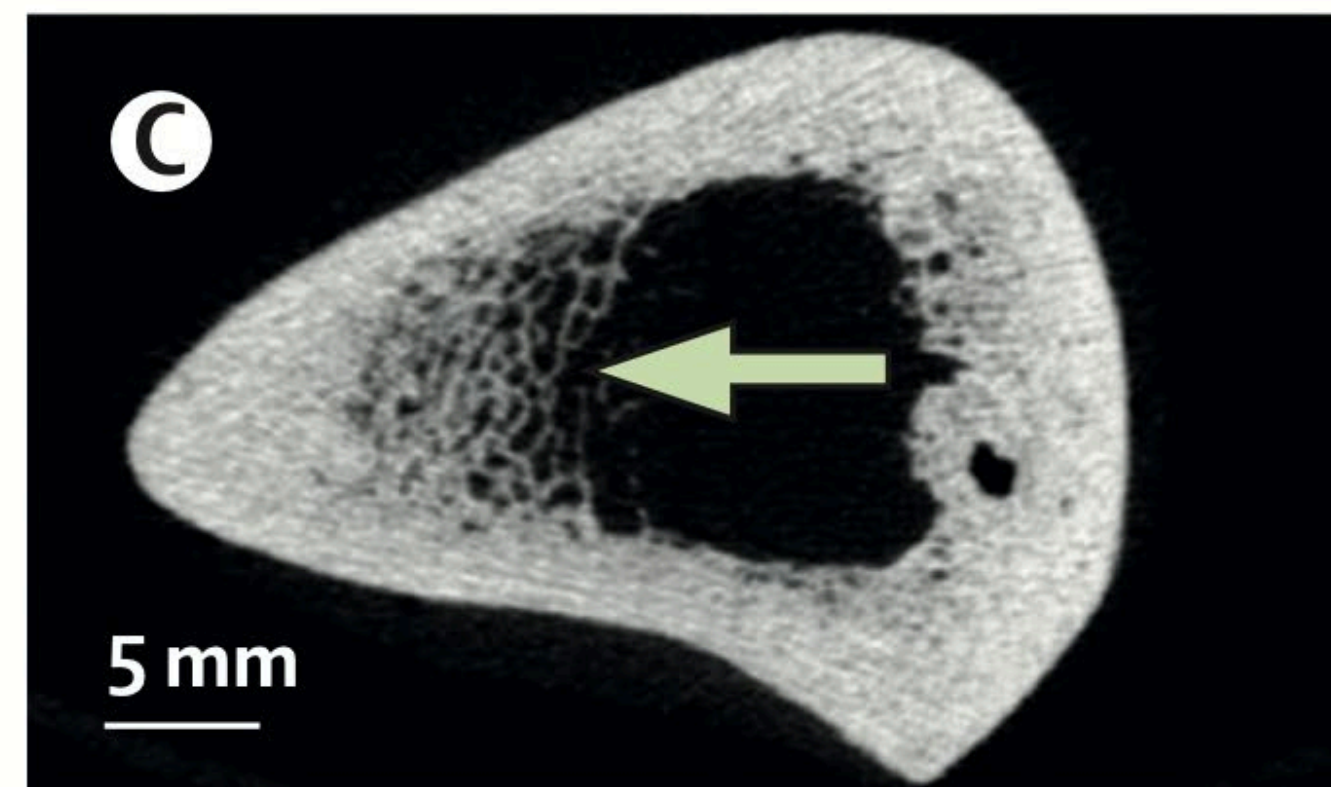
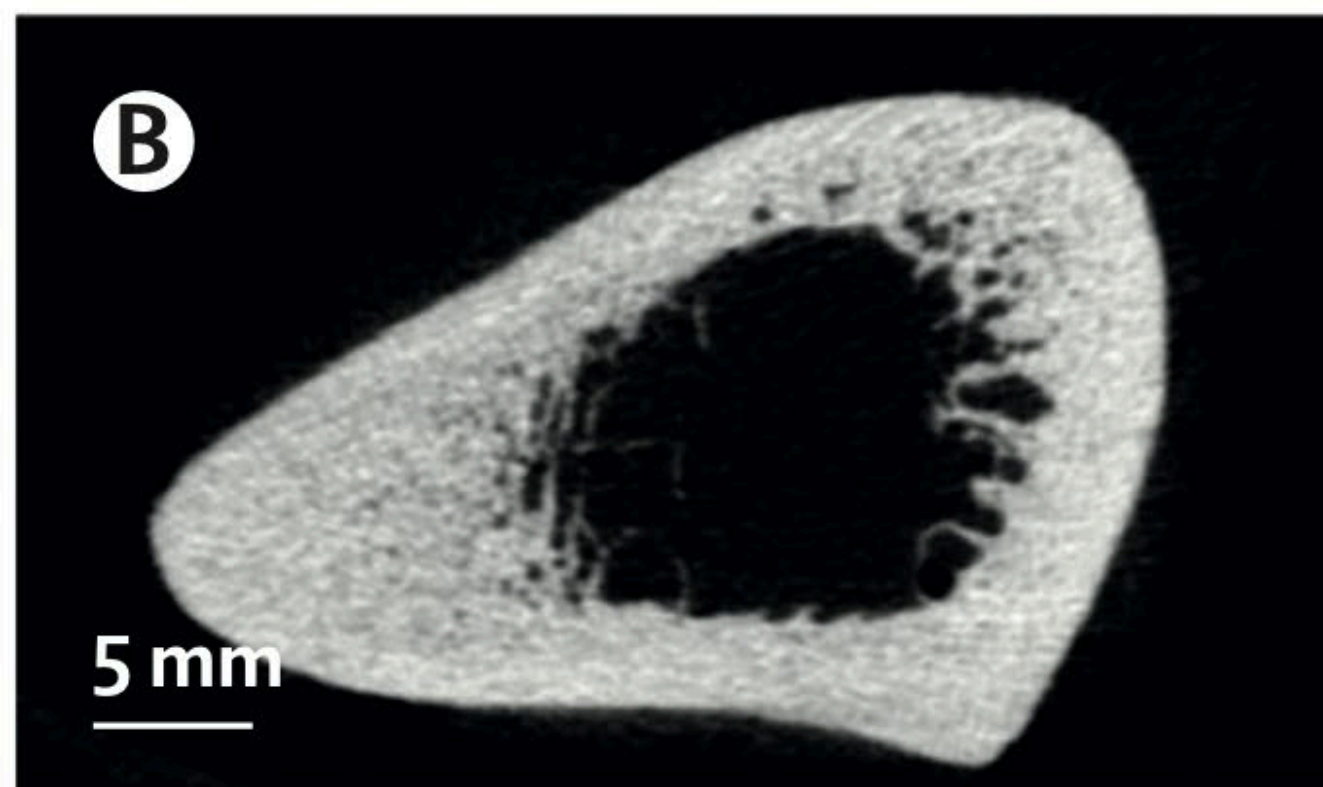
Meccanismi fisiopatologici della fragilità ossea nel DM 1



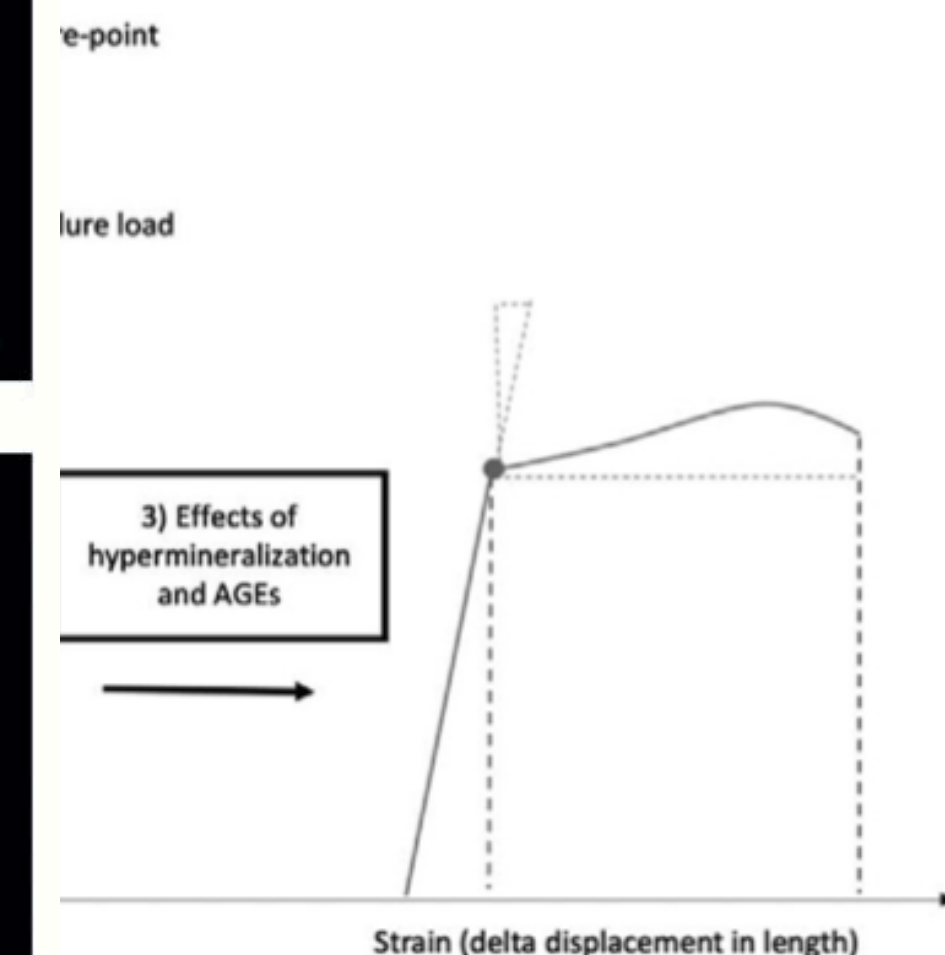


Meccanismi fisiopatologici della fragilità ossea nel DM 2

- Incremento di AGE da iperglicemia
- Riduzione del rimodellamento
- Infiammazione cronica
- Alterazioni del metabolismo calcio
- Aumento tessuto adiposo nella



Box of fragility



La BMD è normale o spesso aumentata nel DM2 se comparata con la popolazione generale.

Infatti, la DXA sottostima il rischio di frattura soprattutto nel DM 2, come documentato in diversi studi epidemiologici.



Fattori di rischio per frattura specifici per il diabete

A-B-C-D & F-G

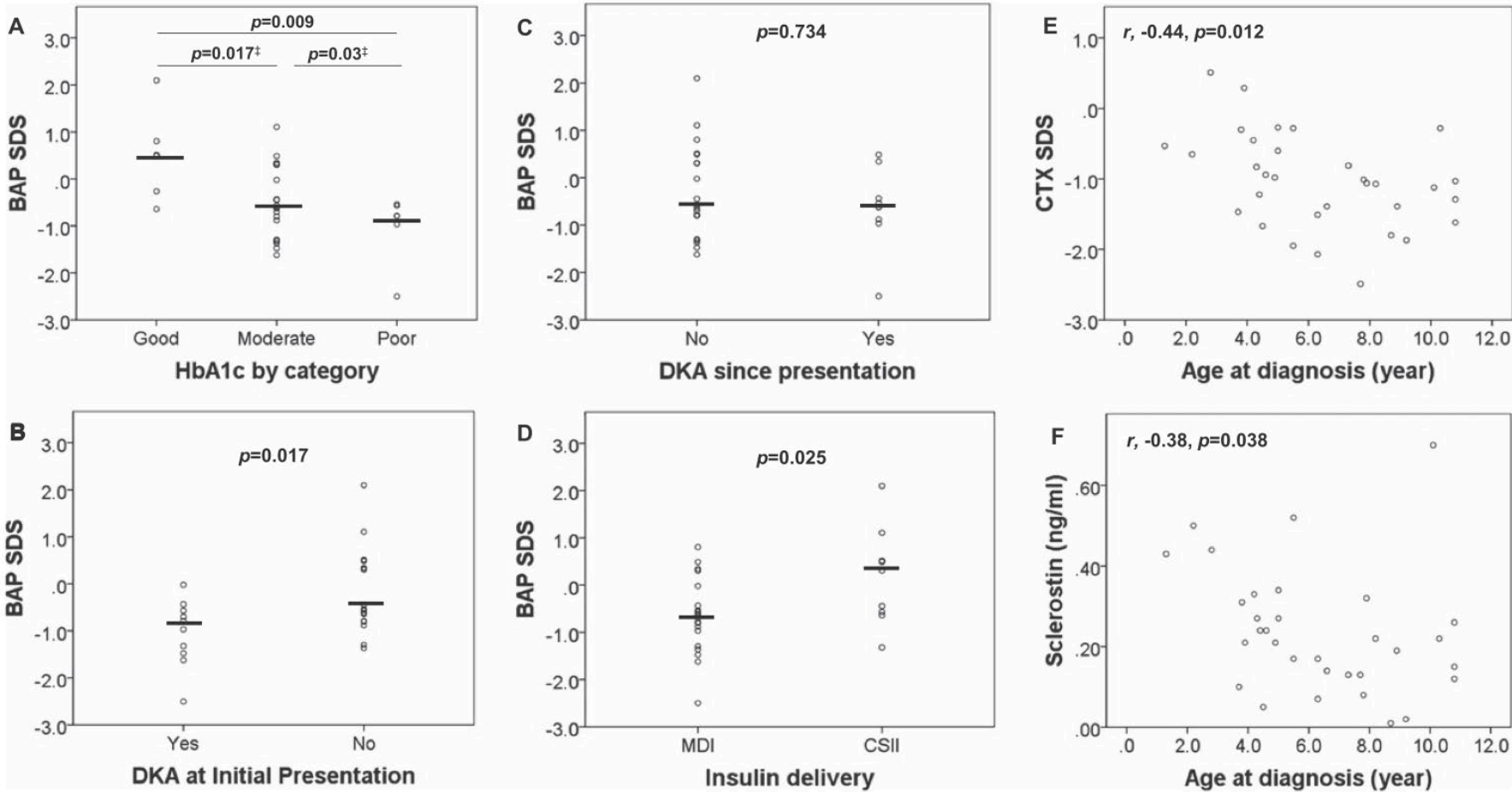
AGE

Il rischio di fratture nel DM1 è aumentato in tutte le età, anche nei bambini, e aumenta ulteriormente con l’invecchiamento.

La giovane età non è un fattore protettivo nei confronti del rischio di frattura associato al DM1.

L’associazione tra rischio di frattura e DM2 sembra essere più forte nelle età più giovani, specie per la frattura dell’anca.

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.





A-B-C-D & F-G

BMD (Bone Mineral Density)

Nei soggetti con DM 1 può essere fino al 37% in meno rispetto ai soggetti sani

Discrepanza temporale:
presenza già alla diagnosi vs. lunga durata di malattia

A parità di T-score ed età, il rischio di frattura è più alto nei pazienti con DM2 in confronto ai controlli non diabetici.

In particolare, un dato T-score in un paziente 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.

Complicanze del diabete e pregresse Fratture

Il rischio di frattura è particolarmente elevato nei pazienti con DM1 e DM 2 con complicanze di tipo oculare, nefrologico, neurologico, o cardiovascolari, in particolari se multiple

La presenza di fratture pregresse è un fattore di rischio noto per fratture osteoporotiche, e lo stesso vale per i soggetti diabetici.

Comorbidities				
Previous fracture	121 (18.0)	307 (11.6)	1.76 (1.43–2.16)	1.67 (1.35–2.07)
Ischemic heart disease	49 (7.3)	136 (5.1)	1.52 (1.09–2.12)	1.50 (1.05–2.14)
Chronic renal failure	25 (3.7)	42 (1.6)	2.45 (1.61–3.74)	2.24 (1.47–3.42)
Diabetic retinopathy	225 (33.5)	756 (28.5)	1.36 (1.12–1.65)	1.29 (1.06–1.57)
Previous falls	90 (13.4)	197 (7.4)	1.97 (1.55–2.51)	1.73 (1.35–2.22)
Decreased vision	37 (6.8)	104 (3.9)	1.44 (1.02–2.04)	1.24 (0.86–1.78)
Comorbidities				
Previous fracture	1910 (21.6)	4879 (13.8)	1.75 (1.66–1.84)	1.63 (1.55–1.72)
Ischemic heart disease	2002 (22.6)	7762 (27.9)	1.04 (0.99–1.10)	1.00 (0.95–1.05)
Chronic renal failure	565 (6.4)	1994 (5.6)	1.16 (1.06–1.27)	1.15 (1.05–1.26)
Diabetic retinopathy	2278 (25.7)	8601 (24.3)	1.11 (1.05–1.17)	1.12 (1.06–1.18)
Previous falls	2621 (29.6)	6849 (19.3)	1.86 (1.77–1.96)	1.75 (1.67–1.84)
Decreased vision	885 (10.0)	3008 (8.5)	1.20 (1.12–1.29)	1.10 (1.02–1.18)



A-B-C-D & F-G

Durata di malattia e drugs (farmaci)

Una maggior durata di malattia è associata a un elevato rischio di frattura, sia nel DM1 che nel DM2.

Molti farmaci hanno un **effetto negativo sull'osso** e possono causare perdita di massa ossea e/o aumentare il rischio di frattura

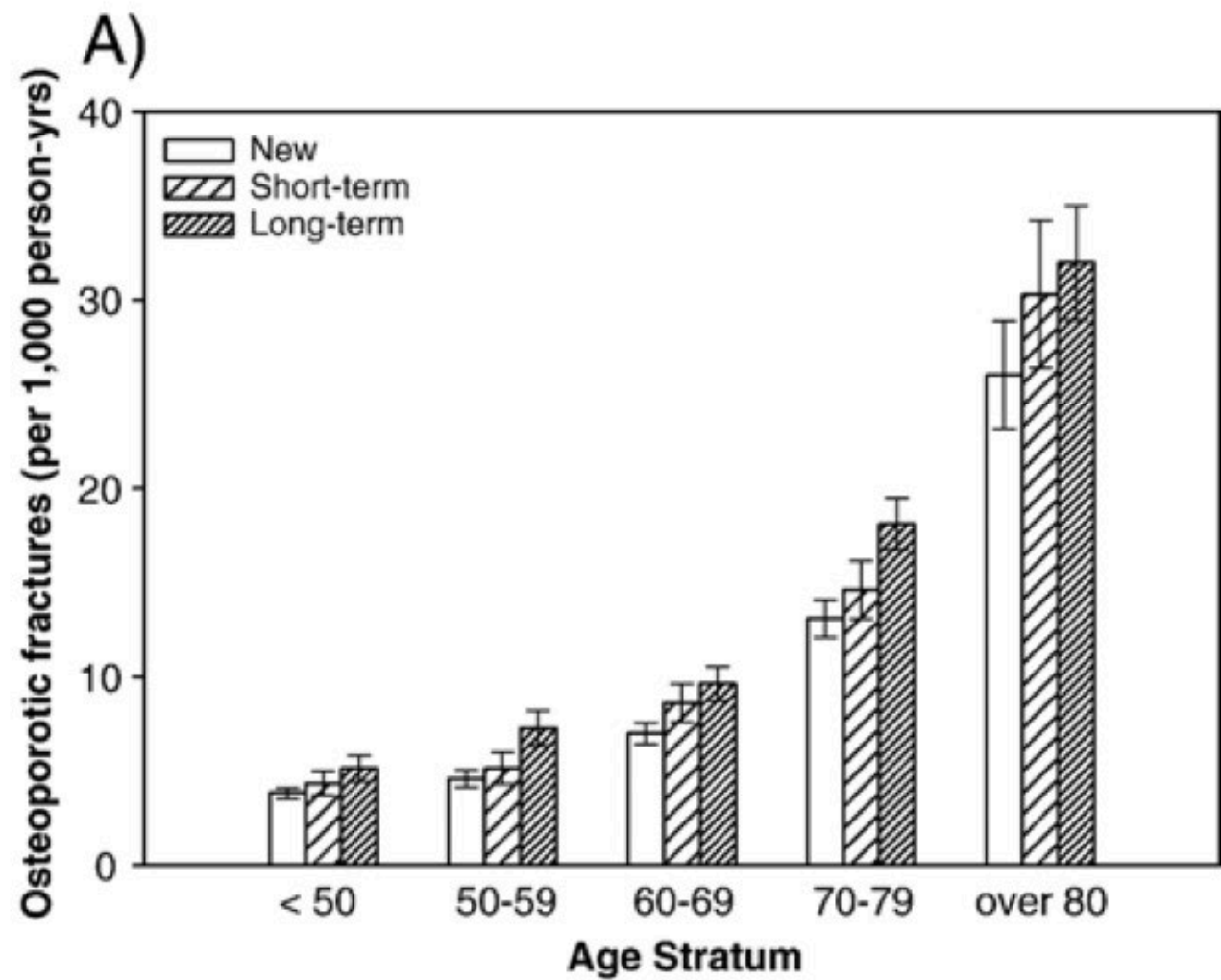


Tabella 1. Farmaci potenzialmente associati a effetti avversi sull'osso [67, 68]

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)



A-B-C-D & F-G

Glicemia (Glycemic 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 (>9%).

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%)

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.

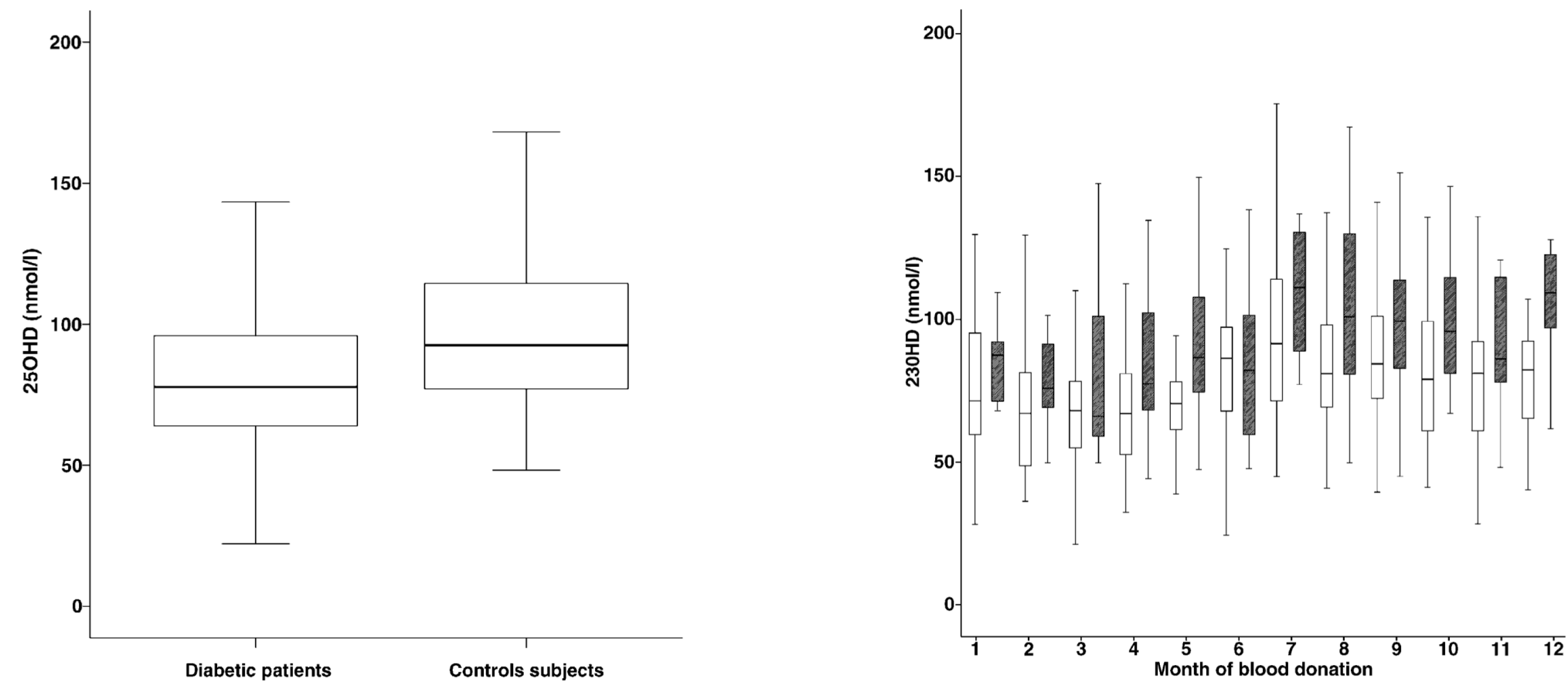
Anche l’ipoglicemia è associata a un aumento del rischio di frattura, sia nel DM1 che nel DM2.

Variable	Cases	Controls	<i>p</i>
<i>n</i>	895	2685	–
Years of exposure per subject	6.05	6.02	0.935
Age, mean ± SD	30 ± 20	30 ± 20	Matched
Sex (%)			
Female	33.0	33.0	Matched
Male	67.0	67.0	Matched
Hypoglycaemia (%)	18.8	12.8	< 0.001
Hypoglycaemia rate per 1000 subject years	70.2	43.4	< 0.001
Total daily insulin dose, mean ± SD	37 ± 20	38 ± 21	0.052
Total daily bolus dose, mean ± SD	24 ± 18	24 ± 17	0.112
Total daily basal dose, mean ± SD	13 ± 14	14 ± 15	0.221

Outcome	Exposure	<i>n</i> (%)	Person years	Incidence rate (per 1000 person years)	Incidence rate ratio (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted incidence rate ratio (95% CI)	<i>P</i>
All fractures	Hypoglycaemia	1238 (8.8)	55 931.6	22.1	1.29 (1.20–1.38)	<0.0001	1.20 (1.12–1.30)	<0.0001
	No hypoglycaemia	1977 (7.3)	115 001.5	17.2	1		1	
Fragility fractures	Hypoglycaemia	758 (5.4)	57 607.3	13.2	1.29 (1.18–1.42)	<0.0001	1.24 (1.13–1.37)	<0.0001
	No hypoglycaemia	1199 (4.4)	117 860.7	10.2	1		1	

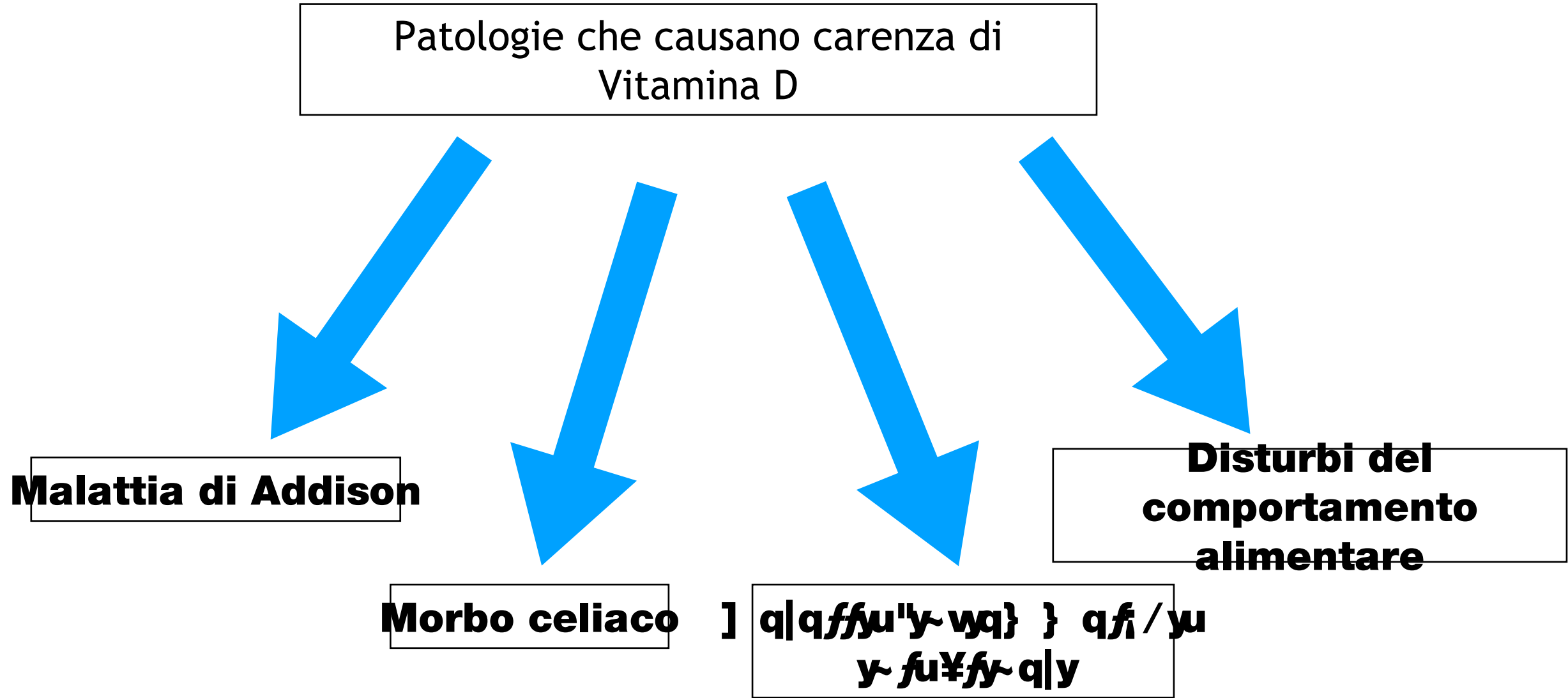


Il ruolo della Vitamina D



At follow-up 8 years after diagnosis

Among patients with blood samples both at diagnosis and at follow-up, the concentration of 25OHD was lower at follow-up (86.3 ± 2.6 vs 81.5 ± 2.6 nmol; $p=0.04$). There was a positive correlation between the concentrations of 25OHD at diagnosis and at follow-up ($r=0.57$; $p<0.0001$). There was no correlation between the concentration of 25OHD and HbA_{1c} ($r=0.042$; $p=0.62$). At follow-up, the concentration of 25OHD was significantly lower in men than in women (77.1 ± 2.8 vs 87.2 ± 4.5 nmol/l; $p=0.048$).



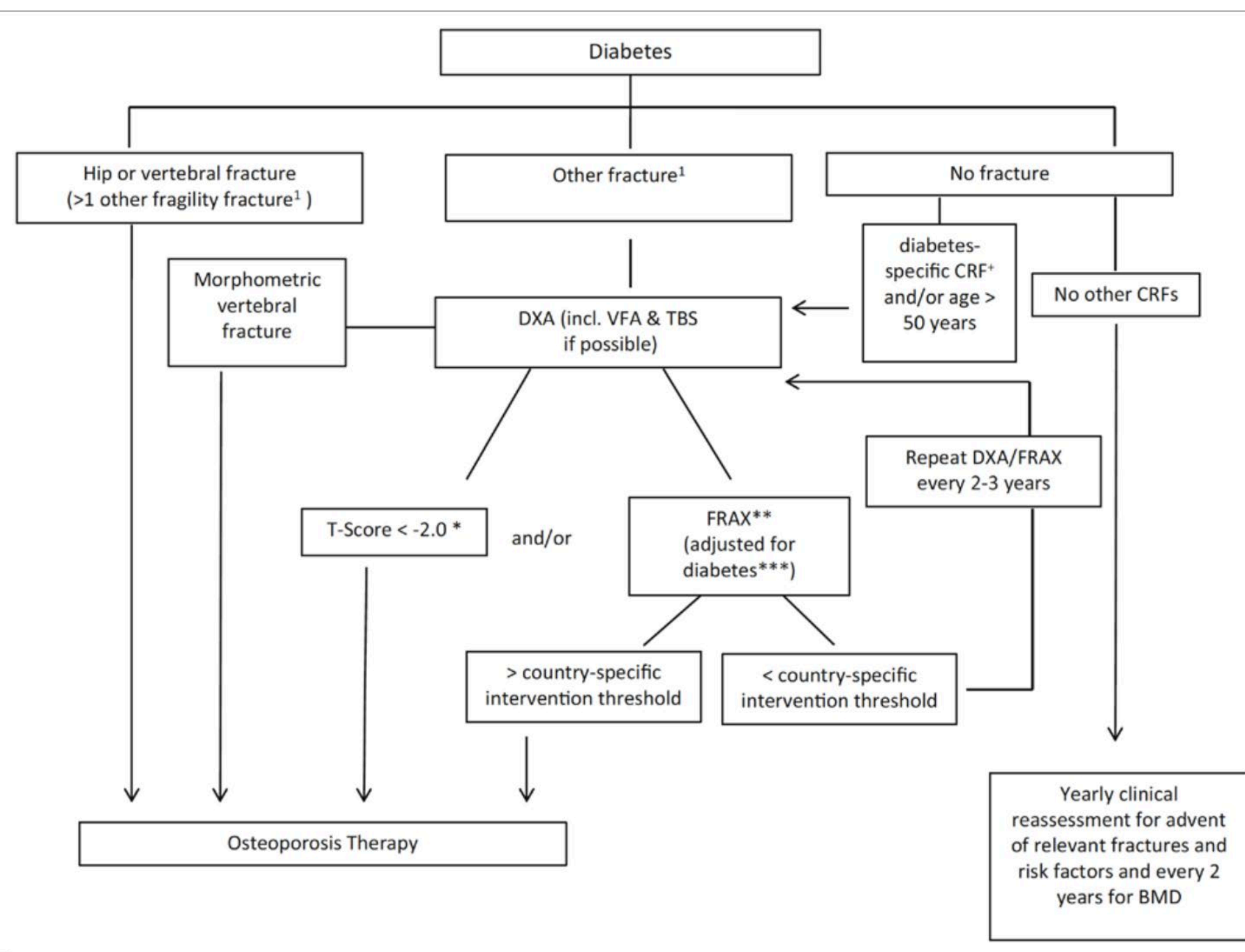


Agenda

- Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?
- Fisiopatologia e differenze tra diabete di tipo 1 e tipo 2
- **Approccio diagnostico-terapeutico**
- Ci sono delle terapie da preferire?



Algoritmo per la gestione della fragilità ossea nei soggetti diabetici



CRF (Clinical Risk Factors):

- **Artrite reumatoide e/o altre connettiviti**
- **Durata di malattia del diabete > 5 anni**
- **Presenza di alcuni farmaci ipoglicemizzanti in terapia (TZD, insulina)**
- **HbA1c > 7%**
- **Complicanze microvascolari: neuropatia autonoma, retinopatia, nefropatia**

Manca qualcosa?

- **Familiarità per fratture da fragilità**
- **Terapia steroidea**
- **Terapia adiuvante ormonale per tumore della prostata o della mammella**
- **Ipogonadismo, BPCO, patologie intestinali che possono causare malassorbimento**



- 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:
 - in tutti i pazienti DM1 dopo i 50 anni di età 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
 - 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:
 - storia clinica di dolore intenso alla colonna vertebrale,
 - insorgenza di fratture da fragilità in altri siti ossei.
 - 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:
 - età >50 anni
 - Diagnosi di pregressa frattura da fragilità
 - Terapia cronica con tiazolidinedioni o **canagliflozin** 
 - 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:
 - **T-score** < -2.0
 - storia clinica di dolore intenso alla colonna vertebrale,
 - insorgenza di fratture in altri siti ossei
 - durata di malattia > 5 anni
 - 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]



Agenda

- Perché questo interesse per il legame tra diabete e fragilità ossea?
- Fisiopatologia e differenze tra diabete di tipo 1 e tipo 2
- Approccio diagnostico-terapeutico
- Ci sono delle terapie da preferire?



Approccio terapeutico dell'osteoporosi

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA

Introduzione di almeno 1-1.2 g/die di calcio/die preferibilmente con alimenti e/o acque minerali ricche in calcio
Attività fisica da carico gravitazionale
Evitare traumi, cadute e sollevamento di pesi

SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D

Range ematochimico consigliato di 25OH vitamina D tra 30-50 ng/mL

TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA

- Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per >3 mesi con prednisone equivalente ≥5 mg/die	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e	_____
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d Denosumab ^e	_____	_____
T-score colonna o femore ^c ≤-4	Alendronato (± vit.D), Risedronato	Denosumab ^e Zoledronato ^d Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore ^c ≤-3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete ,			

- Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche
 - Fratture vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide ^g	Denosumab ^e Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D) Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota 79 da almeno 1 anno			

Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 (<-2,0 se ≥2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antirassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		
---	--	--	--

Nota AIFA 79



Terapie antiriassorbitive a confronto

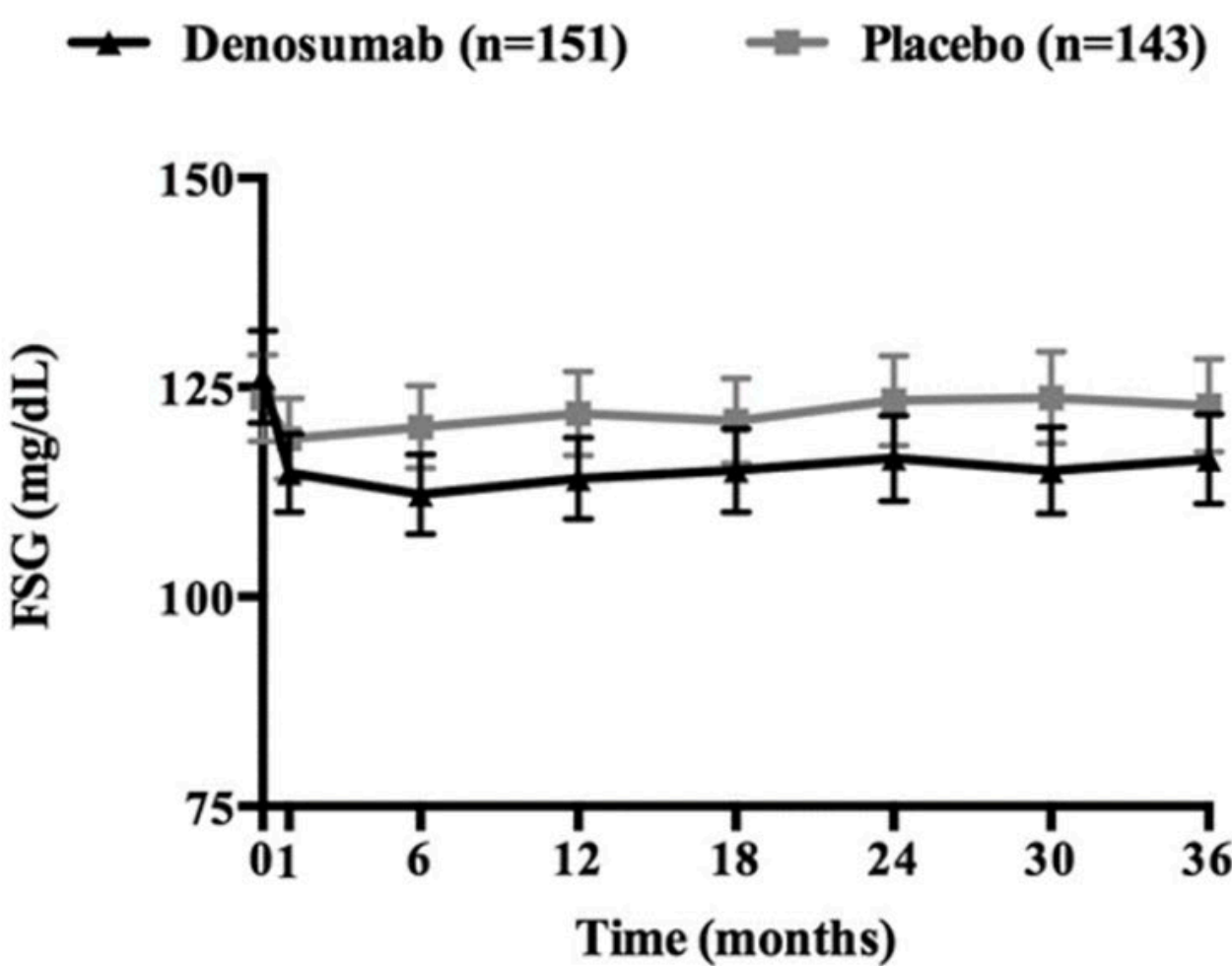


Table 2. Adverse Events.

Event	Month 12: Double-Blind Period		Primary Analysis: Double-Blind and Open-Label Period*	
	Alendronate (N=2014)	Romosozumab (N=2040)	Alendronate to Alendronate (N=2014)	Romosozumab to Alendronate (N=2040)
number of patients (percent)				
Adverse event during treatment	1584 (78.6)	1544 (75.7)	1784 (88.6)	1766 (86.6)
Back pain†	228 (11.3)	186 (9.1)	393 (19.5)	329 (16.1)
Nasopharyngitis†	218 (10.8)	213 (10.4)	373 (18.5)	363 (17.8)
Serious adverse event	278 (13.8)	262 (12.8)	605 (30.0)	586 (28.7)

UPDATE A (2020). Romosozumab

A.1 In postmenopausal women with osteoporosis at very high risk of fracture, such as those with severe osteoporosis (ie, low T-score < -2.5 and fractures) or multiple vertebral fractures, we recommend romosozumab treatment for up to 1 year for the reduction of vertebral, hip, and nonvertebral fractures.

Technical remark: The recommended dosage is 210 mg monthly by subcutaneous injection for 12 months. Women at high risk of cardiovascular disease and stroke should not be considered for romosozumab pending further studies on cardiovascular risk associated with this treatment. High risk includes prior myocardial infarction or stroke.

(1|⊕⊕⊕⊕)

Death	21 (1.0)§	30 (1.5)	90 (4.5)§	90 (4.4)
Event leading to discontinuation of trial regimen	64 (3.2)	70 (3.4)	146 (7.2)	133 (6.5)
Event leading to discontinuation of trial participation	27 (1.3)	30 (1.5)	43 (2.1)	47 (2.3)
Event of interest¶				
Osteoarthritis	146 (7.2)	138 (6.8)	268 (13.3)	247 (12.1)
Hypersensitivity	118 (5.9)	122 (6.0)	185 (9.2)	205 (10.0)
Injection-site reaction**	53 (2.6)	90 (4.4)	53 (2.6)	90 (4.4)
Cancer	28 (1.4)	31 (1.5)	85 (4.2)	84 (4.1)
Hyperostosis††	12 (0.6)	2 (<0.1)	27 (1.3)	23 (1.1)
Hypocalcemia	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)
Atypical femoral fracture‡	0	0	4 (0.2)	2 (<0.1)
Osteonecrosis of the jaw‡	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Cardiac Ischemic Event: Odds ratio, 2.65; 95% CI, 1.03-6.77
Cerebrovascular Event: Odds ratio, 2.27; 95% CI, 0.93-5.22

Glicemia a digiuno nel sottogruppo di donne con diabete non trattate
Denosumab-placebo: -6.8 (-12.6, -1.0); p= 0.02

Inibizione
di RANKL

Incremento della
sensibilità insulinica
a livello epatico

Stimolazione della
beta cellula



Terapie ipoglicemizzanti a confronto

EFFETTO NEUTRO PER L'OSSO

Metformina
GLP-1 RAs
SGLT-2i
DPP4-i

EFFETTO CONTRASTANTE PER L'OSSO

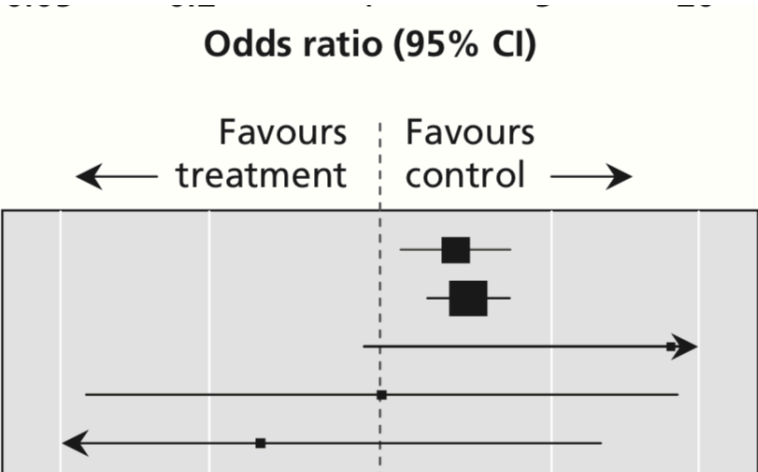
Insulina

EFFETTO NEGATIVO PER L'OSSO

Sulfoniluree
Tiazolidinedioni

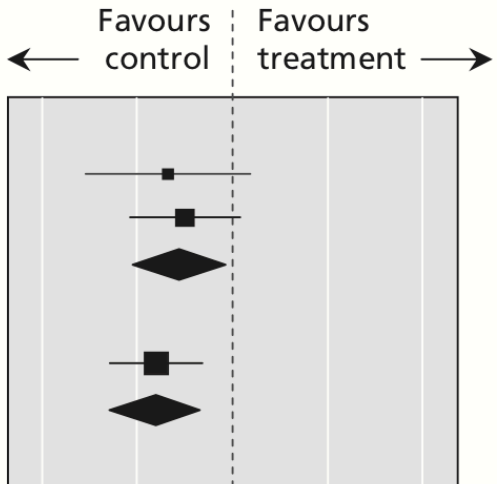
B. Fractures in women

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Dormandy et al. ²⁴	44/870	23/905	2.04 (1.22–3.41)
Kahn et al. ²³	60/645	51/1195	2.30 (1.56–3.39)
Nissen et al. ³⁰	6/84	0/93	15.48 (0.86–279.18)
Seufert et al. (a) ³²	1/156	1/159	1.02 (0.06–16.44)
Seufert et al. (b) ³²	0/148	1/145	0.32 (0.01–8.03)



A. Lumbar spine

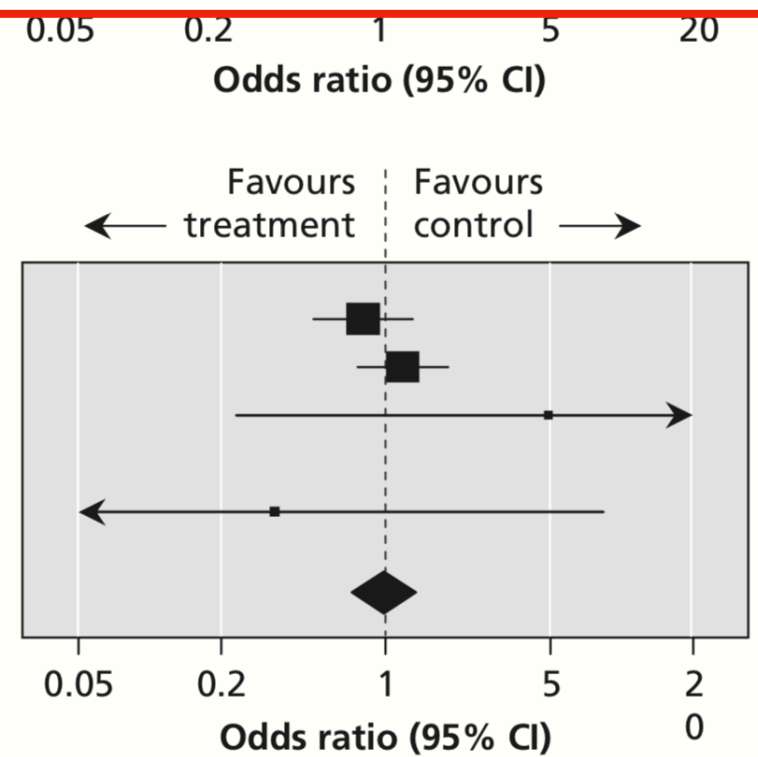
Study or subgroup	Treatment		Control		Mean difference (95% CI)
	Mean % change (SD)	<i>n</i>	Mean % change (SD)	<i>n</i>	
Randomized controlled trial					
Glintborg et al. ³⁶	-1.02 (2.66)	30	0.34 (2.78)	14	-1.36 (-3.10 to 0.38)
Grey et al. ³⁵	-1.2 (2.1)	25	-0.2 (2.1)	25	-1.00 (-2.16 to 0.16)
Subtotal		55		39	-1.11 (-2.08 to -0.14)
Observational study					
Yaturu et al. ³⁷	0.69 (2.4)	32	2.3 (2.9)	128	-1.61 (-2.58 to -0.64)
Subtotal		32		128	-1.61 (-2.58 to -0.64)



STIMOLANO L'ADIPOGENESI E INIBISCONO L'OSTEOBLASTOGENESI

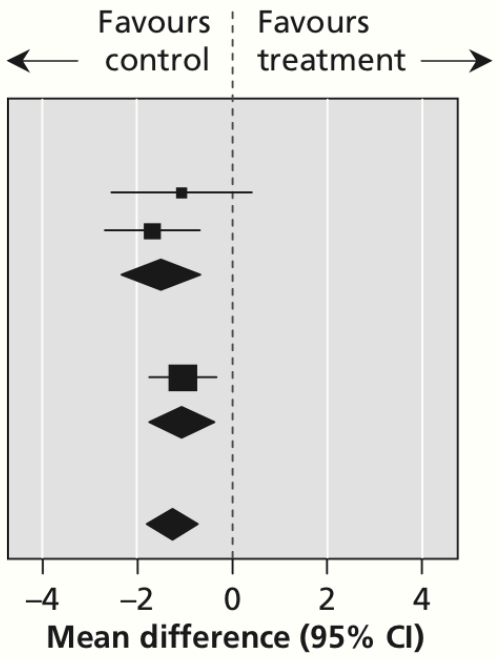
C. Fractures in men

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Dormandy et al. ²⁴	30/1735	37/1728	0.80 (0.49–1.31)
Kahn et al. ²³	32/811	57/1700	1.18 (0.76–1.84)
Nissen et al. ³⁰	2/186	0/180	4.89 (0.23–102.60)
Seufert et al. (a) ³²	0/161	0/154	Not estimable
Seufert et al. (b) ³²	0/171	1/175	0.34 (0.01–8.38)
Overall	64/3064	95/3937	1.00 (0.73–1.39)



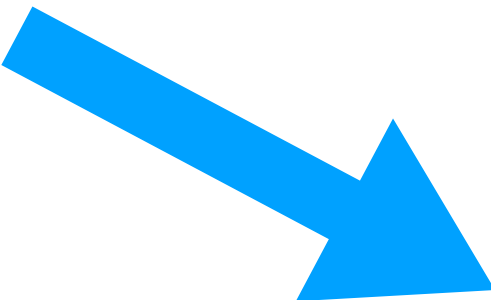
B. Hip

Study or subgroup	Treatment		Control		Mean difference (95% CI)
	Mean % change (SD)	<i>n</i>	Mean % change (SD)	<i>n</i>	
Randomized controlled trial					
Glintborg et al. ³⁶	-0.41 (2.03)	30	0.67 (2.46)	14	-1.08 (-2.56 to 0.40)
Grey et al. ³⁵	-1.9 (2)	25	-0.2 (1.6)	25	-1.70 (-2.70 to -0.70)
Subtotal		55		39	-1.50 (-2.34 to -0.67)
Observational study					
Yaturu et al. ³⁷	-1.19 (1.8)	32	-0.14 (1.9)	128	-1.05 (-1.76 to -0.35)
Subtotal		32		128	-1.05 (-1.76 to -0.35)
Overall		87		167	-1.24 (-1.78 to -0.70)

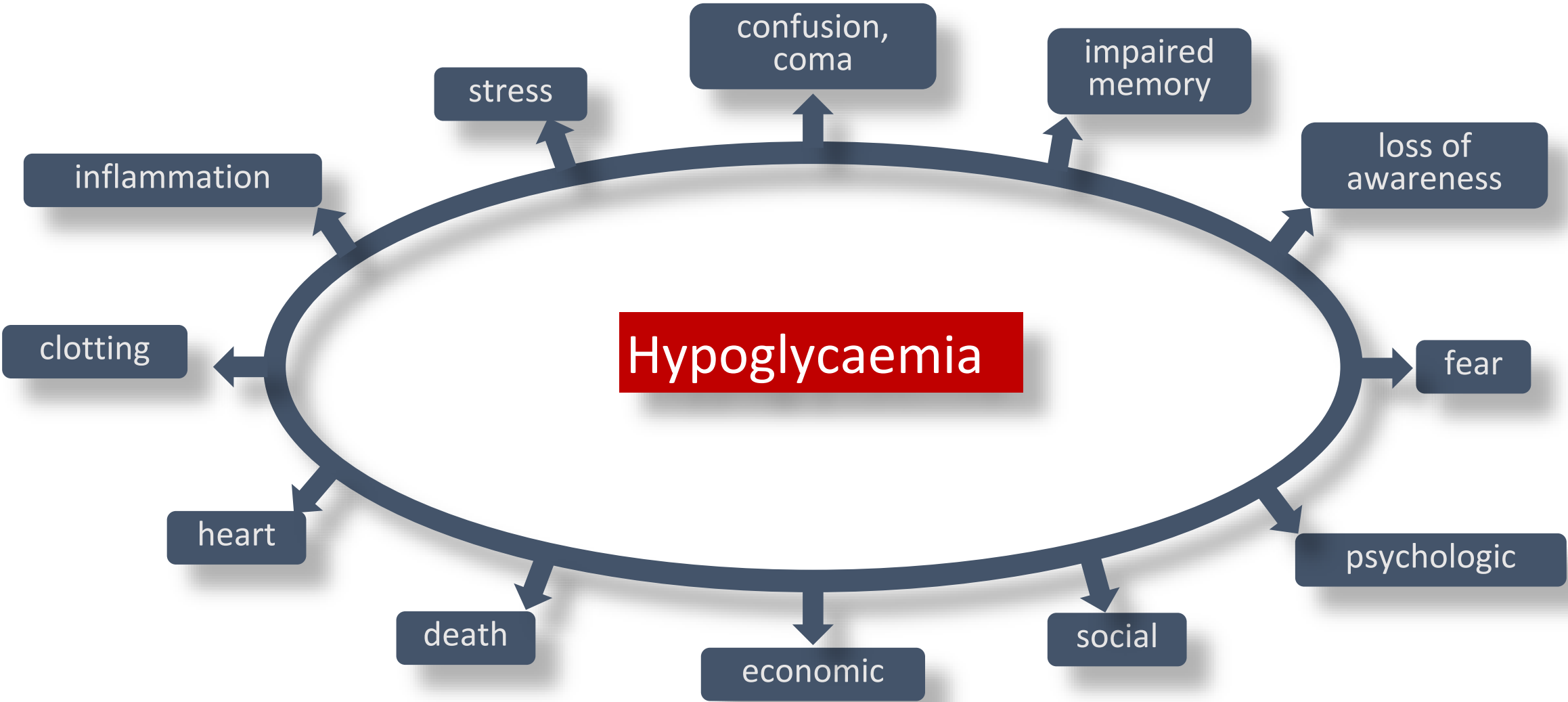
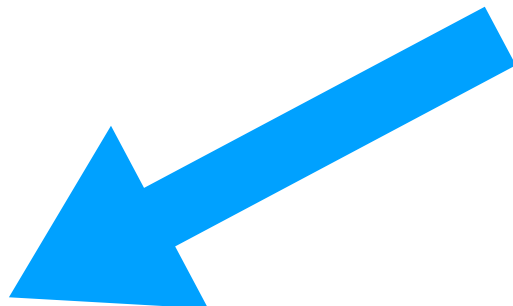




INSULINA



SULFONILUREE



MrOS Study

Group	<i>n</i> with any fracture	Total <i>n</i>	Person-years (×1,000)	Incidence rate, per 100 person-years
Normal fasting glucose	459	3,086	26.4	1.74
IFG	285	2,027	17.5	1.62
Diabetes, no insulin use	107	801	6.3	1.69
Diabetes, insulin use	20	80	0.6	3.56

Table 3 Adjusted HR for fracture by diabetes status in older men

Model	Diabetes, all ^a HR (95% CI)	IFG ^b HR (95% CI)	Diabetes, no insulin HR (95% CI)	Diabetes, insulin use ^b HR (95% CI)
1. Unadjusted model	1.08 (0.91, 1.28)	0.93 (0.79, 1.08)	0.94 (0.77, 1.50)	1.94 (1.35, 2.80)
2. Adjusted for age, race, clinic	1.12 (0.94, 1.34)	0.95 (0.81, 1.10)	0.98 (0.80, 1.20)	2.24 (1.53, 3.27)
3. Adjusted for Model 1 plus total hip BMD	1.30 (1.09, 1.54)	1.04 (0.89, 1.21)	1.18 (0.96, 1.44)	2.46 (1.69, 3.59)
4. Adjusted for Model 1 plus falls in the year before baseline	1.08 (0.91, 1.29)	0.95 (0.82, 1.11)	0.94 (0.77, 1.15)	1.98 (1.34, 2.15)
5. Multivariable model ^c	–	1.00 (0.85, 1.18)	1.00 (0.80, 1.25)	1.74 (1.13, 2.69)

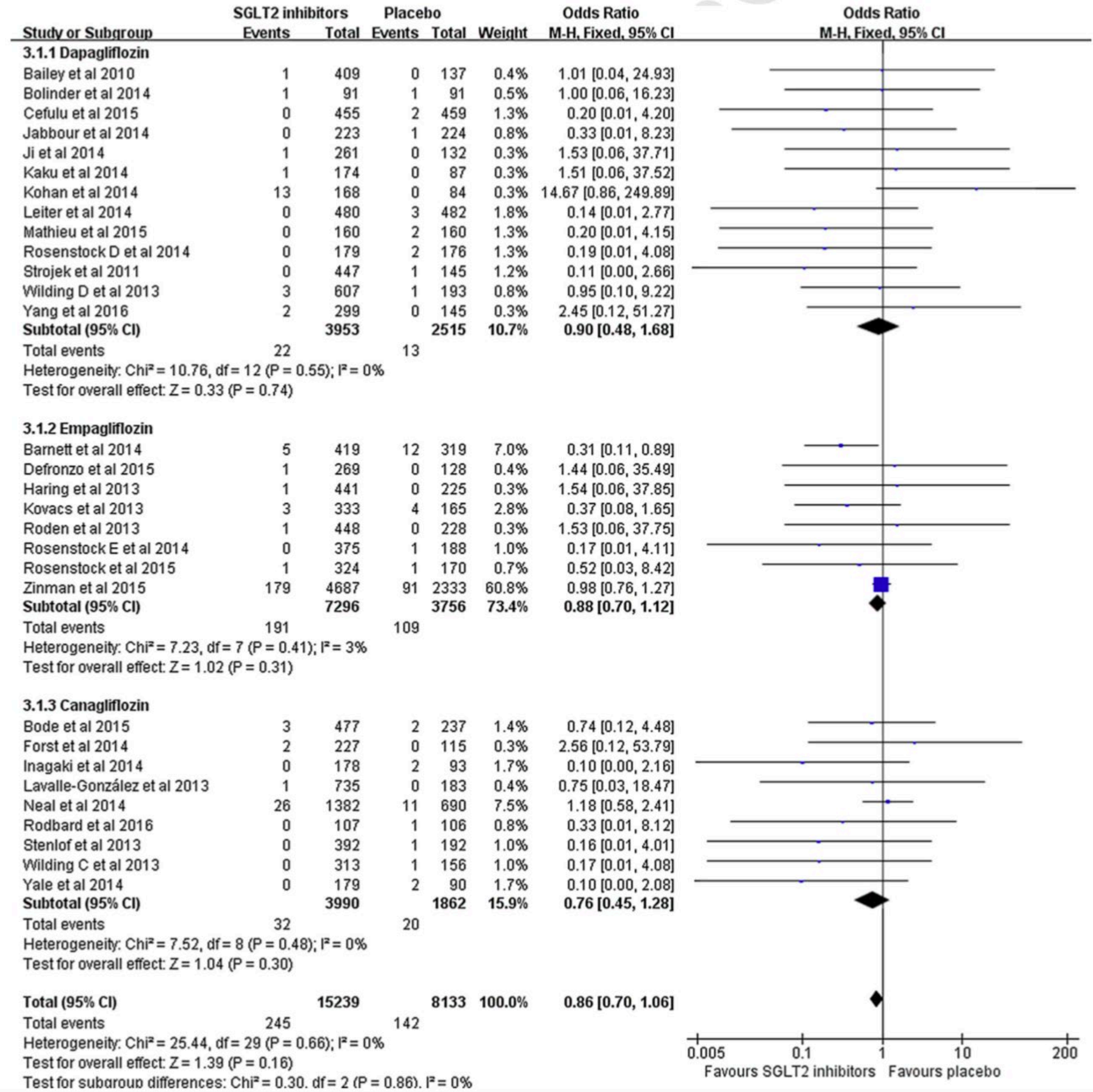
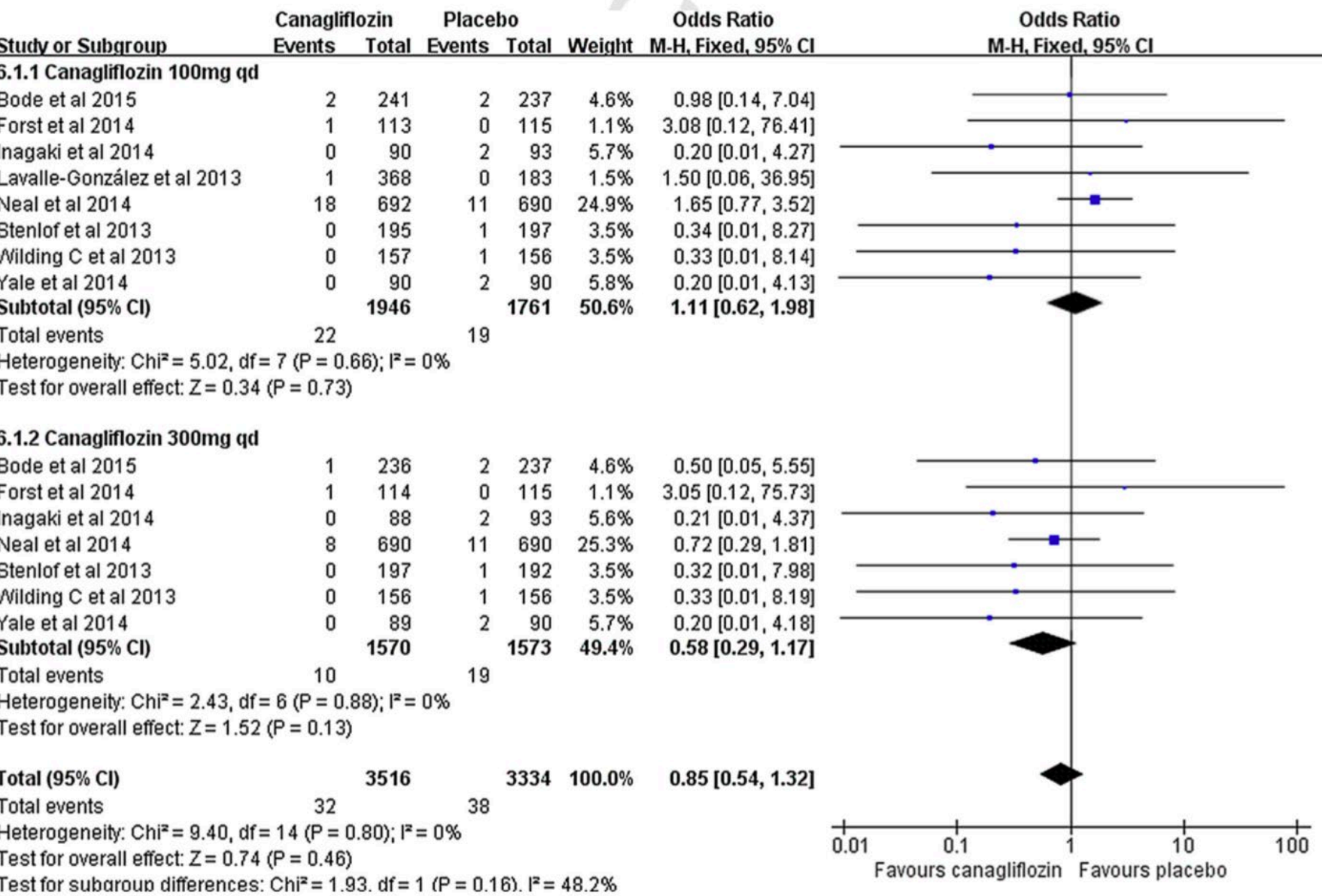
È possibile che le differenze negli effetti della terapia insulinica nel DM1 e DM2 siano dovute al fatto che, generalmente, nel DM2 questa viene iniziata nelle fasi tardive della malattia, spesso quando le complicanze del diabete si sono già manifestate e i pazienti hanno un'età più avanzata, tutti fattori che di per sé aumentano il rischio di caduta e di frattura.



SGLT2-i: c'è ancora da preoccuparsi?

Table S9. Effects of canagliflozin versus placebo on fracture in CANVAS, CANVAS-R, and the CANVAS Program

	Canagliflozin Per 1000 patient-years	Placebo Per 1000 patient-years	Hazard ratio (95% confidence interval)	P value*
Low-trauma fracture (primary outcome)				
CANVAS	12.98	8.31	1.56 (1.18–2.06)	
CANVAS-R	7.87	10.30	0.76 (0.52–1.12)	
CANVAS Program	11.58	9.17	1.23 (0.99–1.52)	0.003
All fracture (secondary outcome)				
CANVAS	16.92	10.94	1.55 (1.21–1.97)	
CANVAS-R	11.42	13.23	0.86 (0.62–1.19)	
CANVAS Program	15.40	11.93	1.26 (1.04–1.52)	0.005





Take home messages

- L'osteopatia diabetica rappresenta una complicanza del diabete ancora poco esplorata in ambito scientifico e clinico.
- Può tuttavia colpire i pazienti di età e con gravità diverse a seconda del tipo di diabete, della durata di malattia, del compenso glicometabolico e della presenza di altre complicanze.
- In considerazione dell'elevato rischio di frattura, un attento screening dovrebbe essere considerato già nella fase finale della adolescenza dei pazienti con DM1.
- Nel DM2 la patogenesi della fragilità ossea è più complessa. Particolare attenzione va data alla corretta interpretazione del dato di BMD.
- Lo stile di vita, la supplementazione di Vitamina D e il timing corretto per l'avvio della terapia antireassorbitiva sono essenziali nei pazienti con diabete e osteopenia/osteoporosi.
- La strategia terapeutica riservata ai pazienti con DM2 dovrebbe escludere farmaci con effetti negativi sull'osteogenesi (TZD) e con aumentato rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, terapia insulinica multi-iniettiva).



Grazie per l'attenzione