

## Le Obesità: aspetti psico-nutrizionali e aggiornamenti terapeutici

# TERAPIA DELL'OBESITÀ: OSTEOPOROSI

**Dr. Cattaneo Camilla Alice**

U.O. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Direttore: Prof. Maria Chiara Zatelli

# LINEE GUIDA OBESITA'

Linea Guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO)  
La diagnosi e la terapia dell'obesità

Linea Guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO)

La diagnosi e la terapia dell'obesità nella popolazione adulta



NOT FOUND

- BMD
- OSSO
- OSTEOPOROSI
- DXA



# OSTEOPOROSI

Patologia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che induce un'aumentata fragilità ossea, con un conseguente aumento del rischio di frattura



# AGENDA

---

- Obesità: fattore di rischio o protettivo?
- Effetti diretti delle terapie per l'obesità
- Effetto della perdita di peso



# AGENDA

---

- Obesità: fattore di rischio o protettivo?
- Effetti diretti delle terapie per l'obesità
- Effetto della perdita di peso

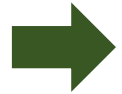


# FATTORE DI RISCHIO O PROTETTIVO?

Basso BMI = aumento del rischio fratturativo

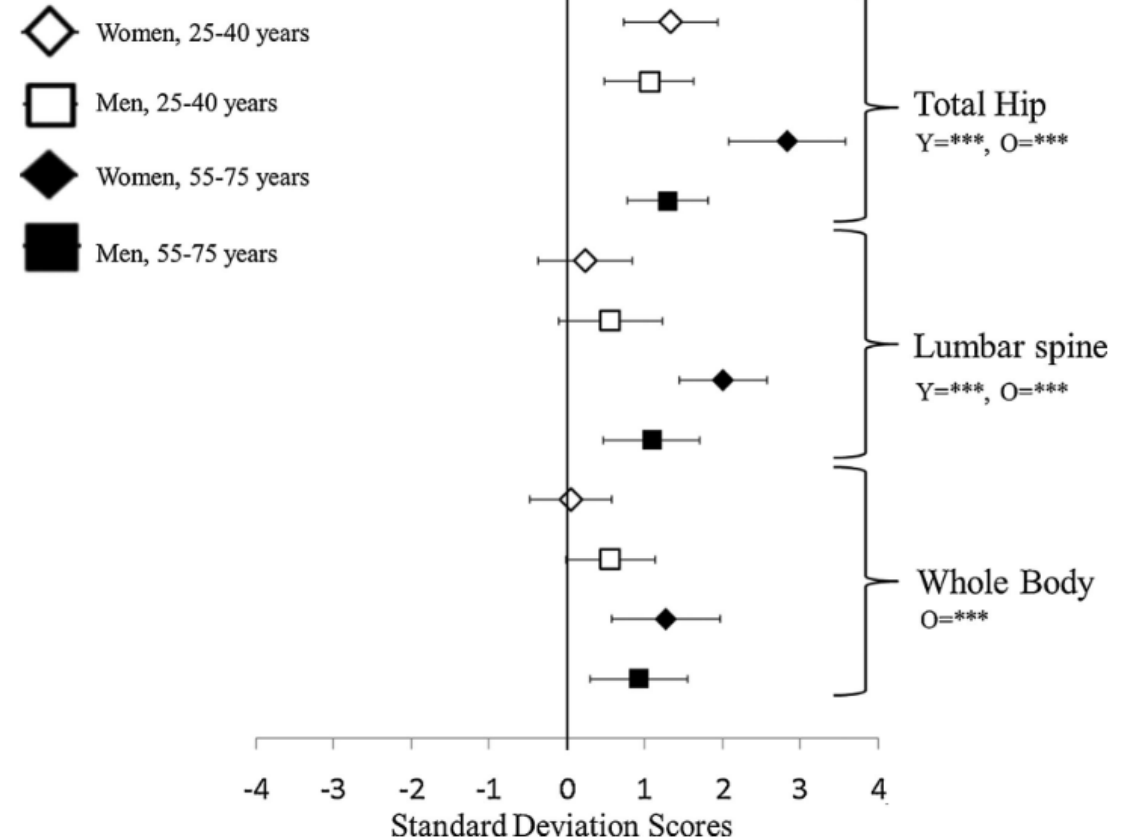
**Tabella V** - Fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture osteoporotiche.

- Età
- Sesso femminile
- Basso indice di massa corporea



Inizialmente considerato un fattore protettivo, sia per maggiori livelli di BMD che per la protezione dalle cadute

Pazienti con BMI più alto hanno una BMD superiore a soggetti di pari età e sesso normopeso, in particolare i soggetti più anziani



Evans AL et al. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):920



# FATTORE DI RISCHIO O PROTETTIVO?

## Questionnaire

1. Age (between 40 and 90 years)

2. Sex ☒ Female ☐ Male

3. Weight  kg  cm

4. Height

5. Previous Fracture ☐ X

6. Parent Fractured Hip ☒

7. Current smoking ☒

8. Glucocorticoids ☐ X

9. Rheumatoid arthritis ☐ X

10. Secondary osteoporosis ☐ X

11. Alcohol 3 or more units/day ☐ X

12. Femoral neck BMD

Calculate

Clear

Age: 56 BMI: 22.5 without BMD

THE TEN-YEAR PROBABILITY OF FRACTURE

Major osteoporotic 7.2 %

Hip Fracture 1.1 %

Adjust your results, try FRAXplus®

[What does FRAXplus® do? Click here](#)



## Questionnaire

1. Age (between 40 and 90 years)

2. Sex ☒ Female ☐ Male

3. Weight  kg  cm

4. Height

5. Previous Fracture ☐ X

6. Parent Fractured Hip ☒

7. Current smoking ☒

8. Glucocorticoids ☐ X

9. Rheumatoid arthritis ☐ X

10. Secondary osteoporosis ☐ X

11. Alcohol 3 or more units/day ☐ X

12. Femoral neck BMD

Calculate

Clear

Age: 56 BMI: 31.1 without BMD

THE TEN-YEAR PROBABILITY OF FRACTURE

Major osteoporotic 5.9 %

Hip Fracture 0.6 %

Adjust your results, try FRAXplus®

[What does FRAXplus® do? Click here](#)

# FATTORE DI RISCHIO O PROTETTIVO?

## Effetti dell'obesità sull'osso

### ■ Effetti positivi

↑ Carico meccanico

↑ Estrogeni

↑ Leptina

### ■ Effetti negativi

↑ Leptina

↓ Adiponectina

↑ TNF- $\alpha$

↑ IL-6

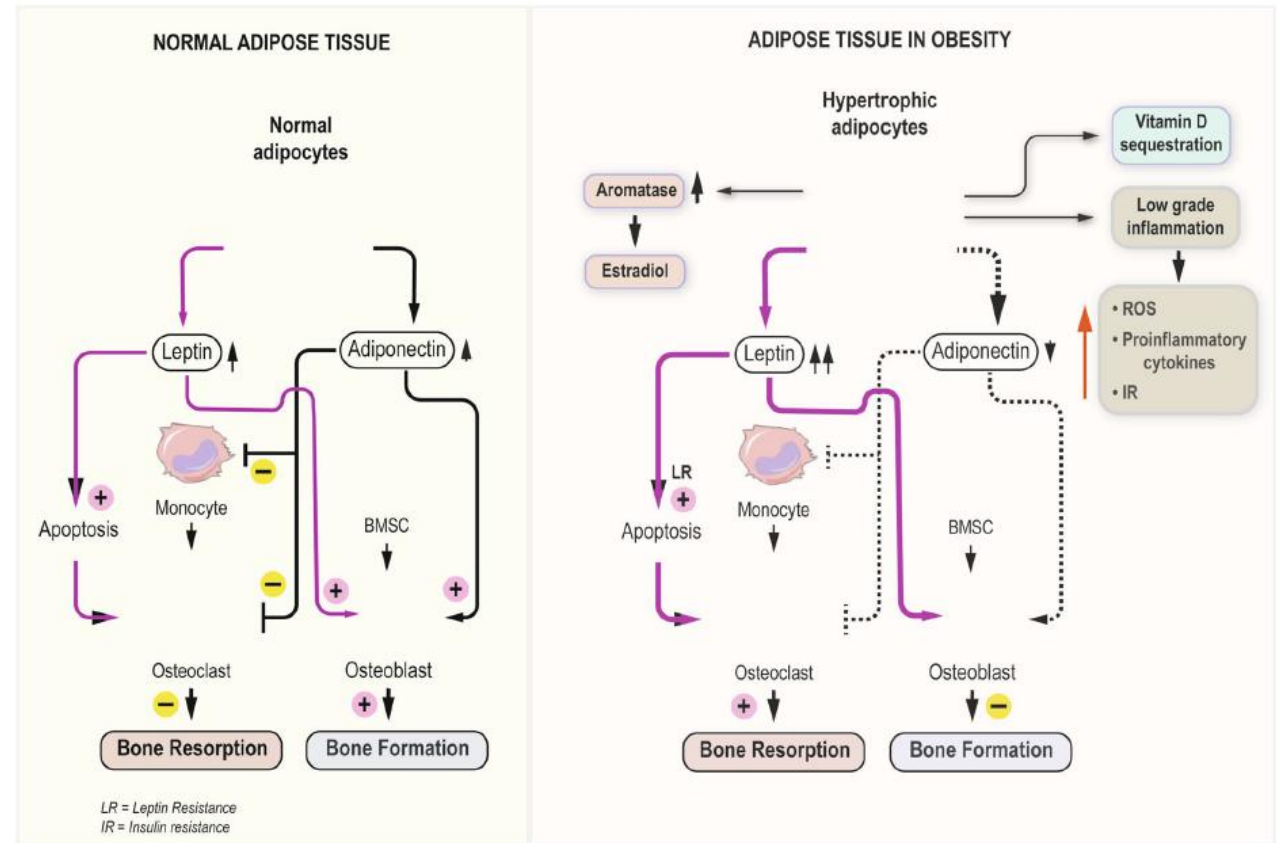
↑ PPAR $\gamma$

↑ PTH

Dislipidemia

↑ Palmitato

↓ vitamina D





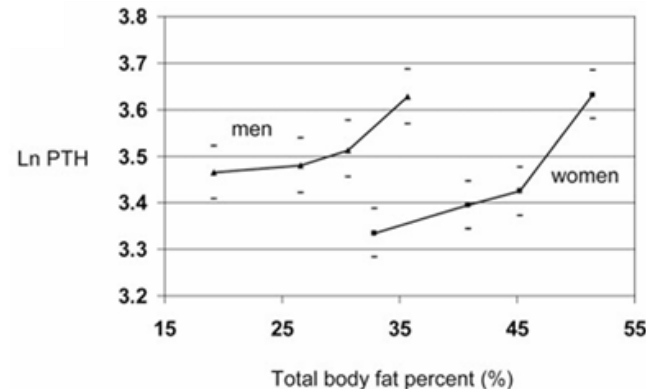
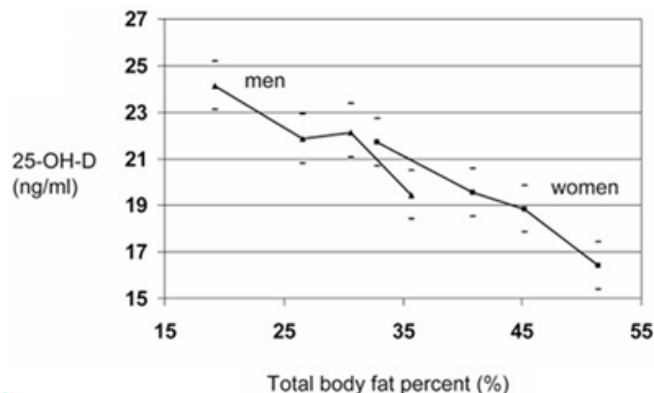
# FATTORE DI RISCHIO O PROTETTIVO?

La prevalenza di carenza di vitamina D è superiore del **35%** nei soggetti con obesità rispetto ai soggetti normopeso e del **24%** ai soggetti in sovrappeso

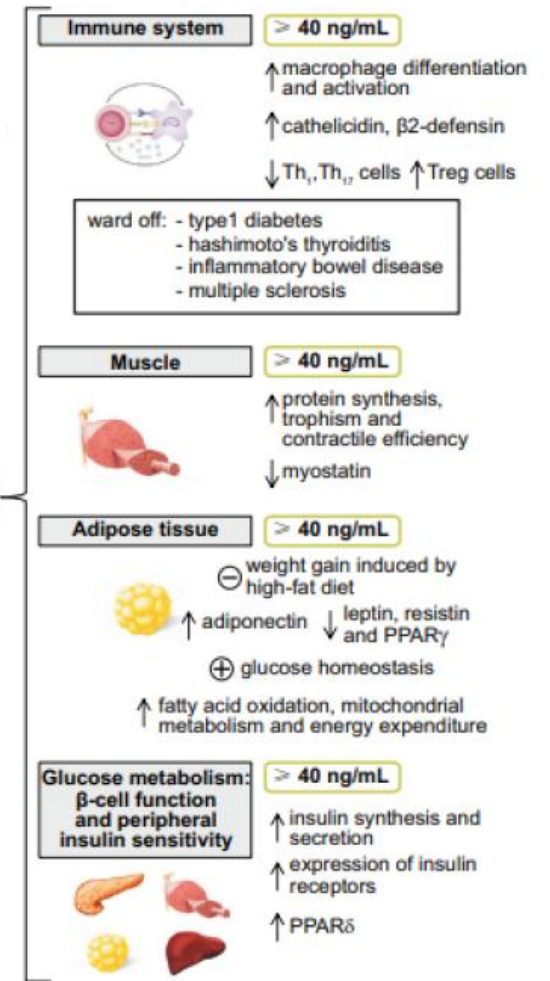
## Possibili meccanismi:

- Sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo
- Evitamento dell'esposizione al sole
- Scarsa assunzione alimentare di cibi ricchi di macro e micronutrienti

Studio di 453 soggetti ha mostrato che il BMI inversamente correlato ai livelli sierici di vitamina D e positivamente correlato con i livelli di PTH



Non-classical target tissues



# FRATTURE NEL PAZIENTE OBESO

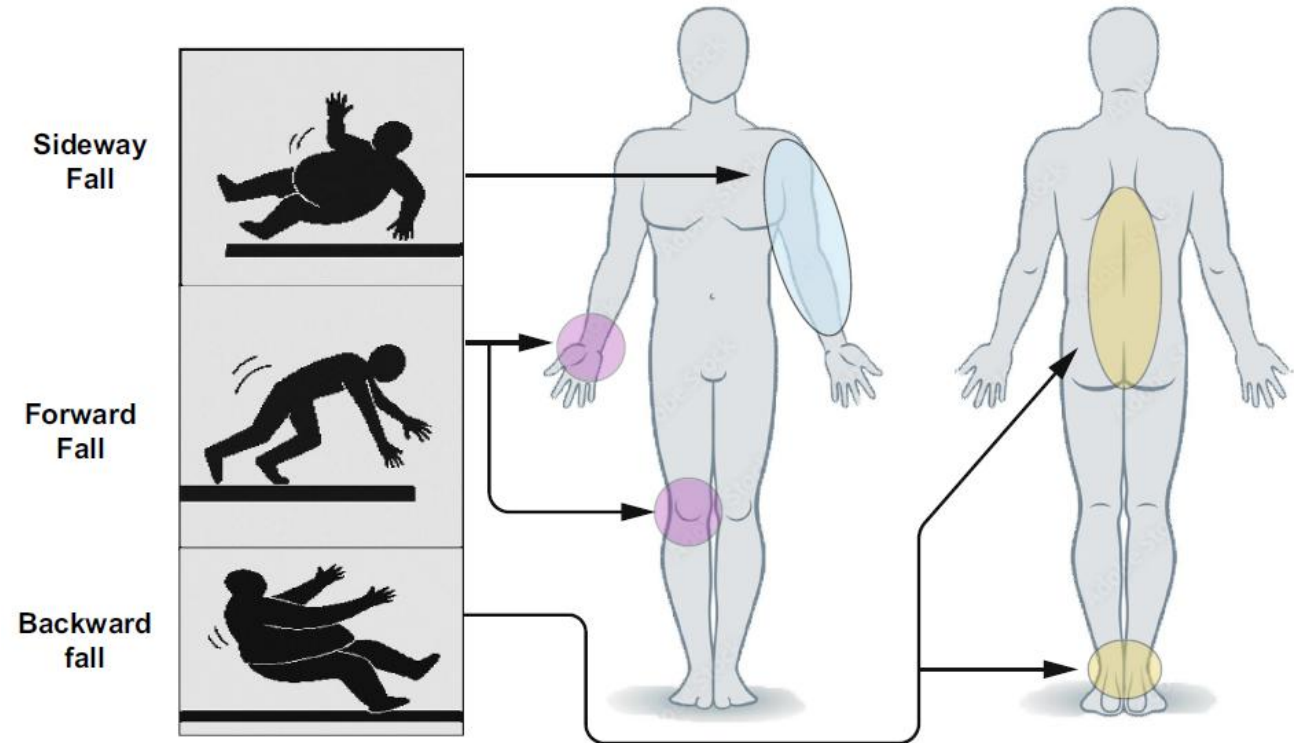
Aumento del rischio di cadute in entrambi i sessi con  $\uparrow$  RR 1,16 (IC 95% 1,07-1,26)

## Meccanismi implicati:

- Ridotta agilità
- Instabilità posturale
- Obesità sarcopenica
- Artrosi degli arti inferiori
- Neuropatia diabetica

## Fratture frequenti

- Popolazione generale: anca, polso
- Popolazione obesa: caviglia, gamba inferiore, omero prossimale



Hip padding (protective)

Backward or sideward falling

Introversion and extroversion of the ankle and lower leg → Sprains and fractures of the ankle

# FATTORE DI RISCHIO O PROTETTIVO?

---

- Maggiore BMD



- Ipovitaminosi D
- Maggiore tendenza alle cadute
- Stato infiammatorio cronico
- Comorbidità

# AGENDA

---

- Obesità: fattore di rischio o protettivo?
- Effetti diretti delle terapie per l'obesità
- Effetto della perdita di peso



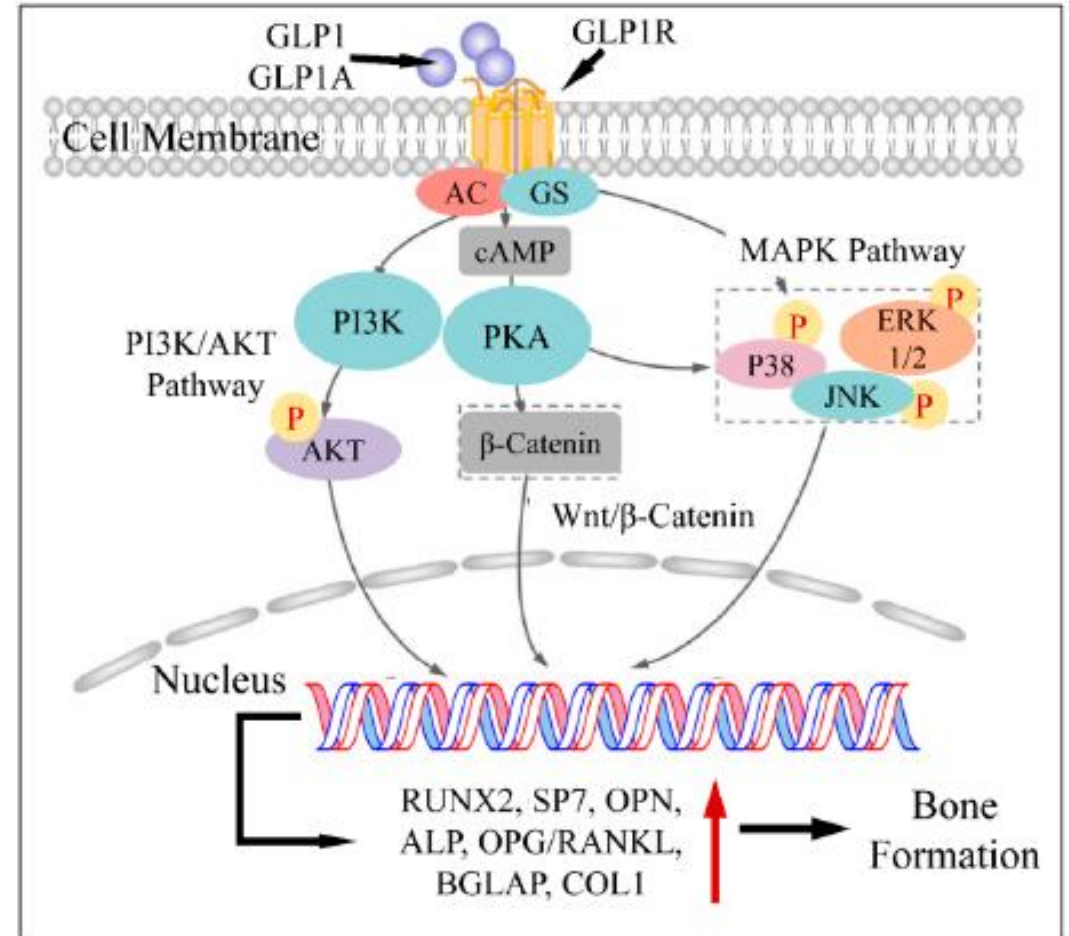
# GLP-1

## AZIONI DEL GLP-1:

- Upregolazione dei geni RUNX2, ALP, COL1, CO, P1NP
- Riduzione dei livelli di mRNA del gene SOST, codificante la sclerostina
- Inibisce l'attività degli osteoclasti
- Riduce i livelli di glucosio circolanti con effetto indiretto positivo sull'osso



## FORMAZIONE OSSEA

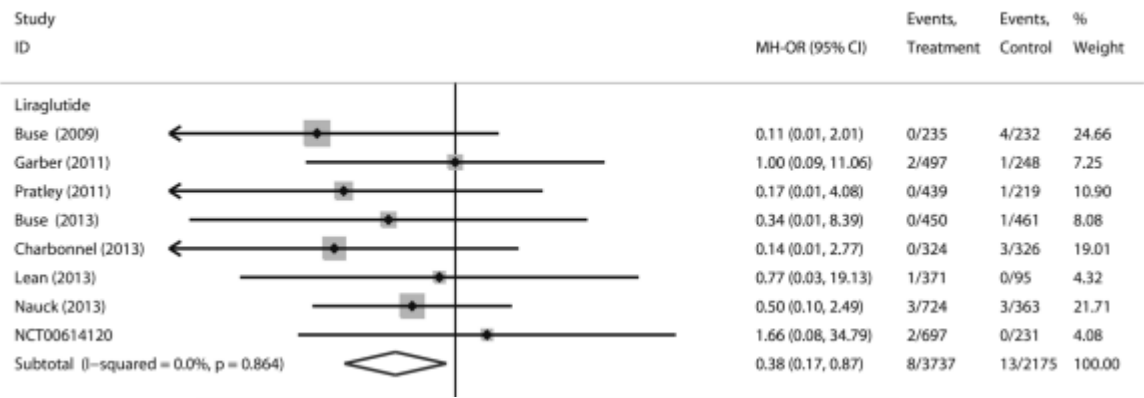


Daniilopoulou et al, Medicina (Kaunas). 2022 Feb 2;58(2):224.



# GLP-1RAs – Studi clinici

| Paper/Reference              | Study         | Subjects                                                                                                         | Study Duration      | Measurements                 | Fracture Risk                  | BMD | Bone Metabolism/ Turnover Markers         | Main Results                                                                                                  |
|------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|--------------------------------|-----|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bunck et al. (2011) [36]     | RCT           | 69 metformin-treated T2D patients with exenatide vs. insulin glargine                                            | 44 weeks            | BMD, ALP, Ca, P              |                                | ↔   | ALP: ↔<br>Ca: ↔<br>P: ↔                   | BMD, serum markers of bone metabolism and calcium homeostasis remained unaffected by exenatide treatment      |
| Li et al. (2015) [37]        | RCT           | 62 newly diagnosed and drug-naïve patients with T2D, treated with exenatide vs. insulin vs. pioglitazone         | 24 weeks            | HbA1C, BMD, CTX, OC, TRAcP5b |                                | ↔   | HbA1C: ↑<br>CTX: ↔<br>OC: ↔<br>TRAcP5b: ↔ | Exenatide had no impact on bone turnover markers or BMD                                                       |
| Gilbert et al. (2016) [38]   | RCT           | 61 T2D patients, treated with liraglutide and glimepiride                                                        | 52 or 104 weeks     | BMD                          |                                | ↔   |                                           | Liraglutide did not affect total BMD                                                                          |
| Iepsen et al. (2015) [39]    | RCT           | 37 healthy obese women aged 46 ± 2 years treated with or without liraglutide                                     | 52 weeks            | CTX-1, P1NP                  |                                |     | CTX-1: ↔<br>P1NP: ↑                       | Liraglutide increased P1NP by 16% but did not change CTX-1                                                    |
| Mabilloau et al. (2014) [40] | Meta-analysis | A meta-analysis, 28 RCTs were identified T2D, treated with either a GLP1Ra or another antidiabetic drug          | 24 weeks (at least) | Incidence of bone fracture   |                                | ↔   |                                           | GLP1Ra was not associated with reduced fracture risk                                                          |
| Su et al. (2015) [41]        | Meta-analysis | A meta-analysis, 16 RCTs were identified, Liraglutide or exenatide treatment vs. placebo or other diabetic drugs | N/A                 | Risk of bone fracture        | Liraglutide: ↓<br>Exenatide: ↑ |     |                                           | Liraglutide might reduce the risk of bone fractures while exenatide might increase the risk of bone fractures |
| Zhang et al. (2018) [42]     | Meta-analysis | Network meta-analysis, 54 RCTs were identified, GLP1Ra vs. other hypoglycemic drugs vs. placebo                  | N/A                 | Fracture risk                | Exenatide: ↓                   |     |                                           | Exenatide was associated with a decreased risk of bone fracture                                               |
| Driessen et al. (2015) [43]  | Case Control  | A case-control study of NIAD users vs. GLP1Ra users                                                              | N/A                 | Risk of fractures            |                                | ↔   |                                           | GLP1Ra was not associated with fracture risk                                                                  |
| Driessen et al. (2015) [44]  | Case Control  | Population-based cohort, T2D patients with at least one prescription for NIAD GLP1Ra vs. non-GLP1Ra              | N/A                 | Bone fracture risk           |                                | ↔   |                                           | GLP1Ra was not associated with decreased bone fracture                                                        |



Su B et Al, Endocrine. 2015 Feb;48(1):107-15.  
Daniilopoulou I et Al, Medicina (Kaunas). 2022 Feb 2;58(2):224  
Al Refaie A et Al, Endocrine. 2025 Jul;89(1):30-38.



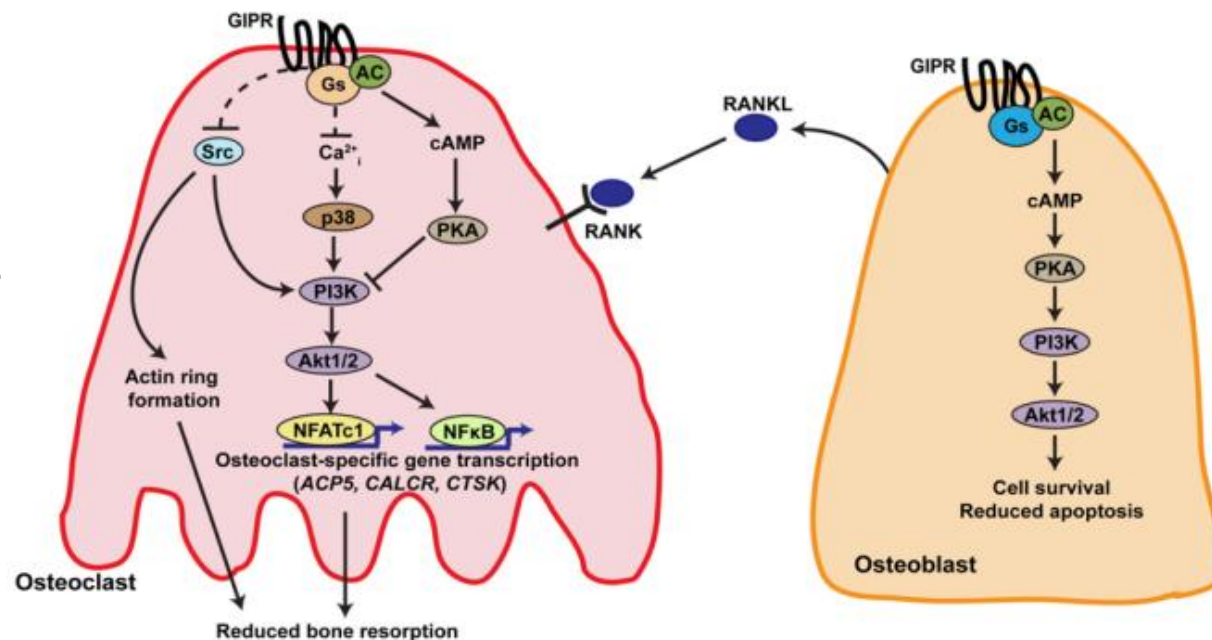
# GIP

## Osteoclasti

- Espressione elevata di GIPR nei precursori maturi
- GIP riduce il riassorbimento osseo e il numero di nuclei per cellula
- Azione mediata da molteplici vie di segnalazione (Src, Akt, p38, NFκB, NFATc1) con ridotta differenziazione, aumentata apoptosi

## Osteoblasti

- GIPR presente anche negli osteoblasti
- GIP aumenta cAMP e p-Akt , favorendo la sopravvivenza cellulare
- Riduzione di apoptosi (↓ caspasi-3/7, ↓ TUNEL+ cellule)



# GLP1-RA e GIP-RA

Osteoporos Int (2015) 26:209–218  
DOI 10.1007/s00198-014-2845-8

ORIGINAL ARTICLE

Double incretin receptor knock-out (DIRKO) mice present with alterations of trabecular and cortical micromorphology and bone strength

A. Mieczkowska · S. Mansur · B. Bouvard · P. R. Flatt ·  
B. Thorens · N. Irwin · D. Chappard · G. Mabileau



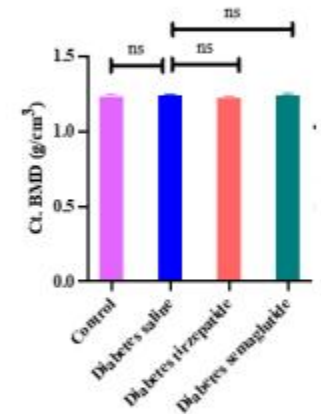
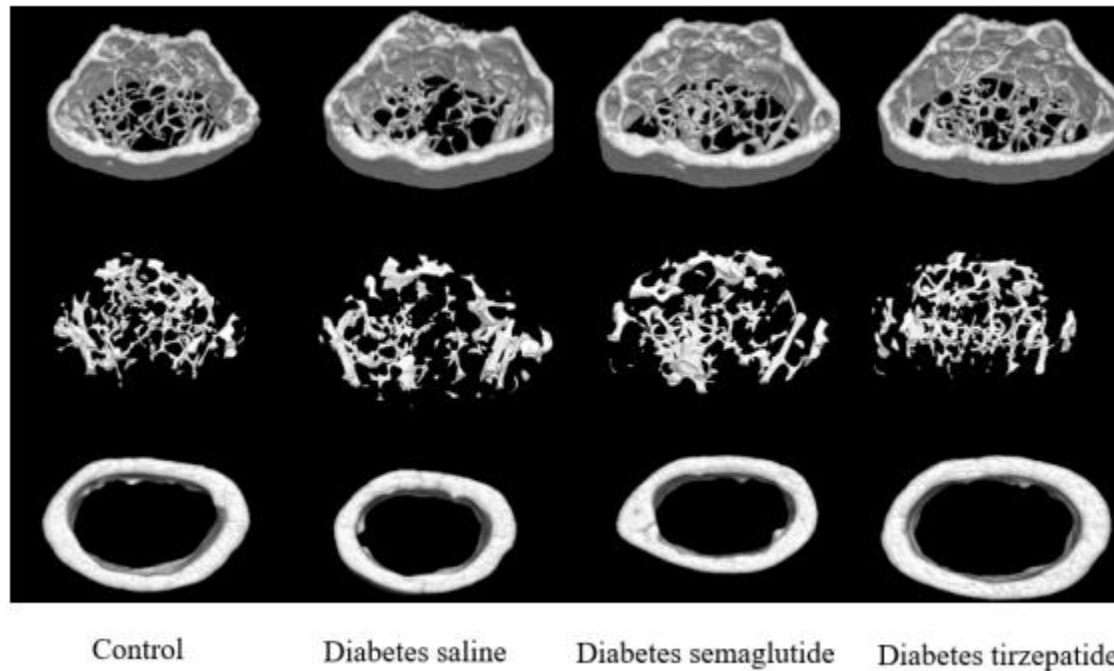
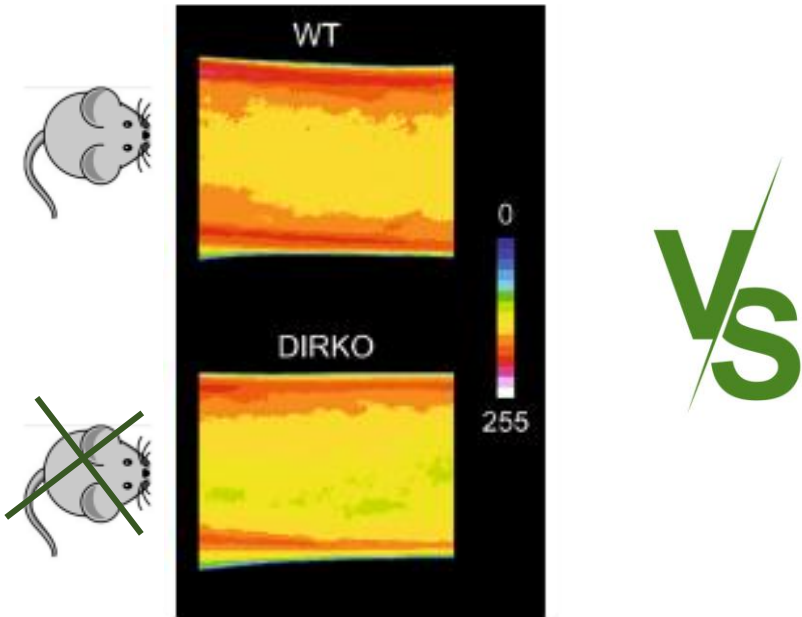
pharmaceuticals



Article

## Effects of Semaglutide and Tirzepatide on Bone Metabolism in Type 2 Diabetic Mice

Fang Lv, Xiaoling Cai \*<sup>1</sup>, Chu Lin, Wenjia Yang and Linong Ji \*



Mieczkowska A et al, Osteoporos Int. 2015;26(1):209-218.

Lv et al, Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(12):1655. Published 2024 Dec 9.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

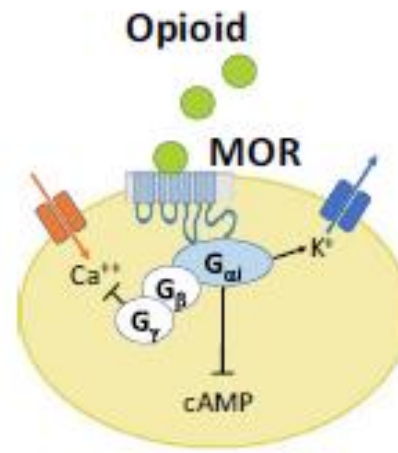


Università  
degli Studi  
di Ferrara

# OPPIOIDI

Gli oppioidi aumentano il rischio fratturativo attraverso diversi meccanismi:

- **Effetti neurologici:** possono provocare vertigini e sedazione, aumentando il rischio di cadute
- **Ipogonadismo secondario:** l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) determina una riduzione di GnRH, FSH e LH, con conseguente calo dei livelli di testosterone
- **Effetto diretto sull'osso:** gli oppioidi possono ridurre l'attività degli osteoblasti, compromettendo la formazione del callo osseo e rallentando il processo di guarigione delle fratture



## CNS effects:

Sedation, dizziness

**Increased falls**



## Endocrine effects:

Secondary

Hypogonadism

**Reduced BMD**



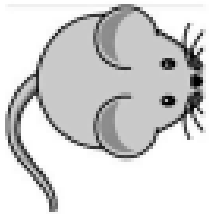
## Direct activity on osteoblasts:

**Impaired Bone Healing**

# ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEGLI OPPIOIDI

Nei modelli murini l'uso di questi farmaci ha:

- incrementato il numero di osteoblasti
- aumentato la formazione ossea
- incrementato la massa ossea nei topi
- accelerato la guarigione ossea



**Table 2** Effects of opioid antagonists on bone healing

| Opioid antagonist | Authors                         | Study design        | Study model                                                                                                                                | Results                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naloxone          | Pérez-Castrillón JL et al., [5] | In vitro            | Human osteoblast-like cell line MG-63                                                                                                      | Simultaneous incubation with naloxone completely abolished the effects of morphine on osteocalcin synthesis. Preincubation with naloxone potentiated morphine-induced osteocalcin inhibition.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Naloxone          | Baik SW et al., [10]            | In vitro            | Human osteoblasts (hypoxia-reoxygenation insult, cultured under 1% oxygen tension for 24 h)                                                | Pre-treatment (30 min) with naloxone did not hamper the protective effect of remifentanyl on proliferation, maturation, and differentiation of osteoblasts.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Naloxone          | Petrizzi L et al., [19]         | In vivo             | Ovine "drill hole" model system                                                                                                            | Naloxone alone or associated with calcium gluconate increased radiographic ratio after surgery, with no difference in the increase of radiodensity between the lateral and medial cortical defects. Naloxone treatment was associated with:<br>a) More bone caverns and lower cellularity around the drill hole<br>b) New bone and less fibrous tissue and parent bone, when administrated both alone and in association with calcium gluconate                                                                                                                                            |
| Naloxone          | Queiroz-Junior CM et al., [23]  | In vivo             | Rats (experimental model of periodontal disease induced by ligature)                                                                       | Naloxone:<br>a) Increased alveolar bone loss in a dose-dependent manner<br>b) Increased myeloperoxidase levels, osteoclast number, and cytokines (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , and IL-10) in periodontal tissues<br>c) Did not affect the loss of fiber attachment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Naloxone          | Takur NA et al., [21]           | In vitro<br>In vivo | Human bone marrow mesenchymal cells (MSC) and osteoblasts<br>Mice (unicortical defect)                                                     | Naloxone induced a decrease in cell proliferation, except for the OGFR deficient MSC<br>Naloxone resulted in a substantial increase in bone formation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Naloxone          | Janas A et al., [15]            | In vivo             | Wistar rats:<br>- bilateral ovariectomized (OVX)<br>- nonovariectomized (NOVX)<br>Evaluation of tibial and femoral bones and L-4 vertebrae | Naloxone (2 mg/kg s.c.) for 4 weeks did not affect:<br>a) The body mass gain, the serum concentration of estradiol, and the ratios of the uterus and thymus mass to the body mass<br>b) The longitudinal growth of the tibia and femur<br>c) Calcium and phosphorus content in the bone; serum bone turnover markers and calcium levels both in NOVX and OVX rats<br>d) The bone mineral mass/bone mass ratio in OVX rats<br>e) The mechanical properties of the tibial metaphysis in NOVX rats, nor the mechanical properties of the femoral diaphysis and neck both in NOVX and OVX rats |
| Naltrexone        | Tanaka K et al., [20]           | In vivo             | ICR male mice                                                                                                                              | 28 days-long treatment with intraperitoneal naltrexone:<br>a) Increased bone formation ratio, femoral bone mass, and osteoblast number/bone surface values<br>b) Increased osteoblast number by blocking the OGFR signaling, hence increasing bone mass                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Naltrexone        | Moradi M et al., [22]           | In vivo             | Rats (experimental model of cirrhotic rats)                                                                                                | 28 days-long treatment with naltrexone (10 mg/kg) reversed:<br>a) The increase of plasma TRAIL, estrogen, adiponectin, sclerostin, and BALP, and the decrease of testosterone levels<br>b) The decrease of femur strength                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



# ORLISTAT

Orlistat può causare :

- Riduzione dell'assorbimento di calcio
- Riduzione dell'assorbimento di vitamina D

Possibile iperparatiroidismo secondario e aumento del riassorbimento osseo

Clinical Trial > *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Aug;25(8):1154-60.

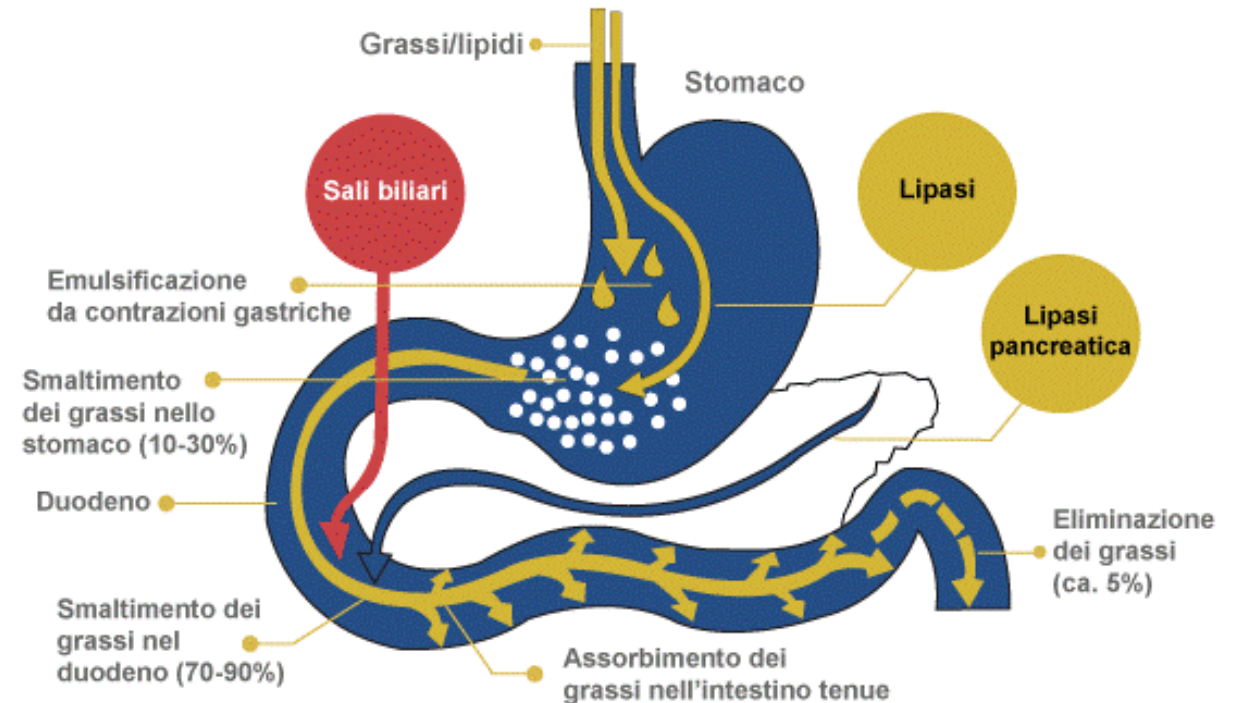
doi: 10.1038/sj.jo.0801639.

## Influence of orlistat on bone turnover and body composition

A Gotfredsen<sup>1</sup>, H Westergren Hendel, T Andersen

- **Orlistat:** ↓ BMD avambraccio
- **Entrambi i gruppi:** ↓ 25OHD, ↑ PTH, ↑ turnover osseo

Gotfredsen A et al, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1154-1160.



# EFFETTI DIRETTI DELLE TERAPIE

## GLP-1RAs:

- Stimola gli osteoblasti
- Inibizione degli osteoclasti

## Dual GLP-1R & GIPRA:

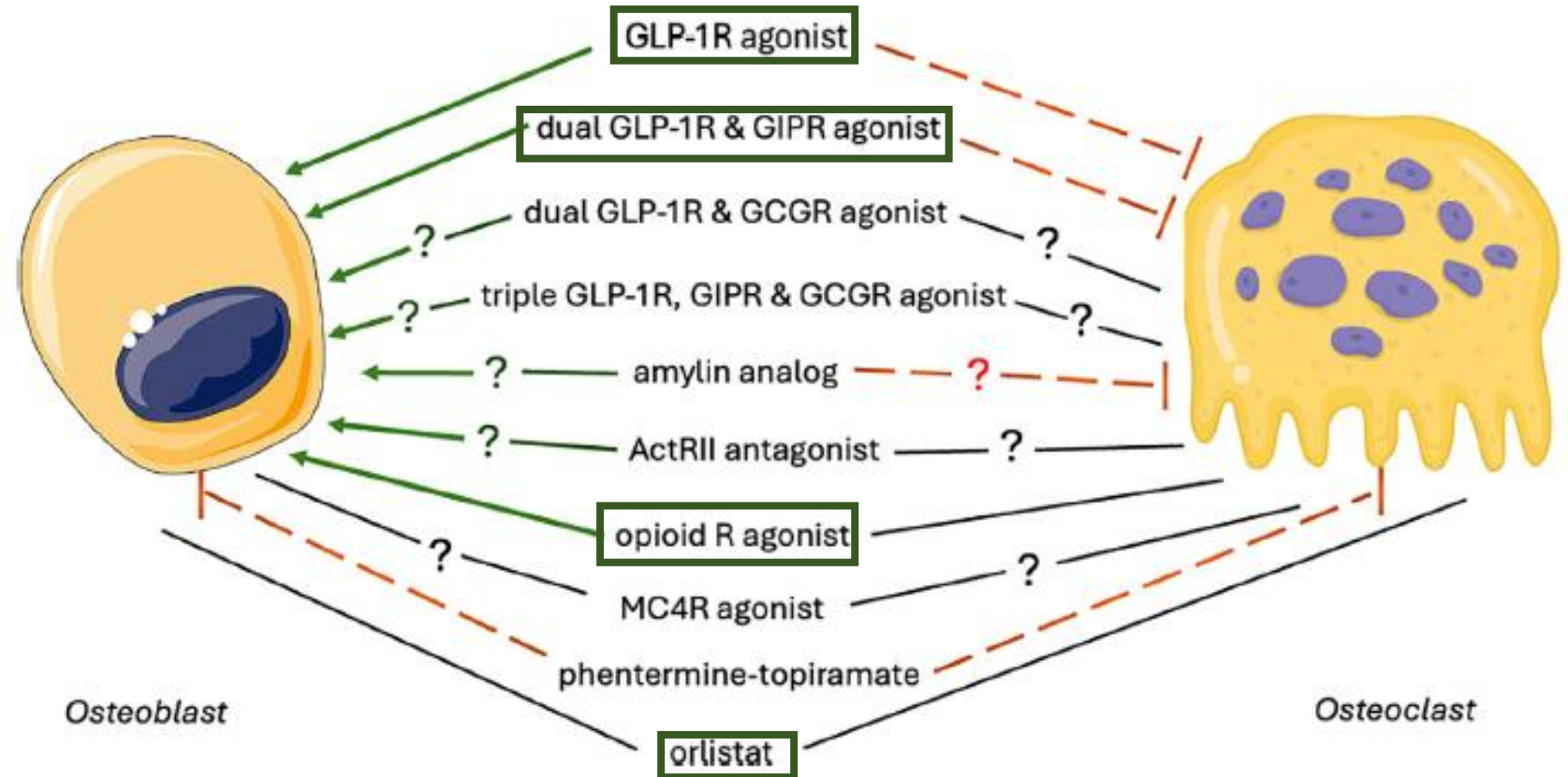
- Stimola gli osteoblasti
- Inibizione degli osteoclasti

## Opioid receptor agonist

- Stimola gli osteoblasti
- Effetto incerto sugli osteoclasti

## Orlistat

- Nessun effetto definito noto su osteoblasti o osteoclasti





# AGENDA

---

- Obesità: fattore di rischio o protettivo?
- Effetti diretti delle terapie per l'obesità
- Effetto della perdita di peso



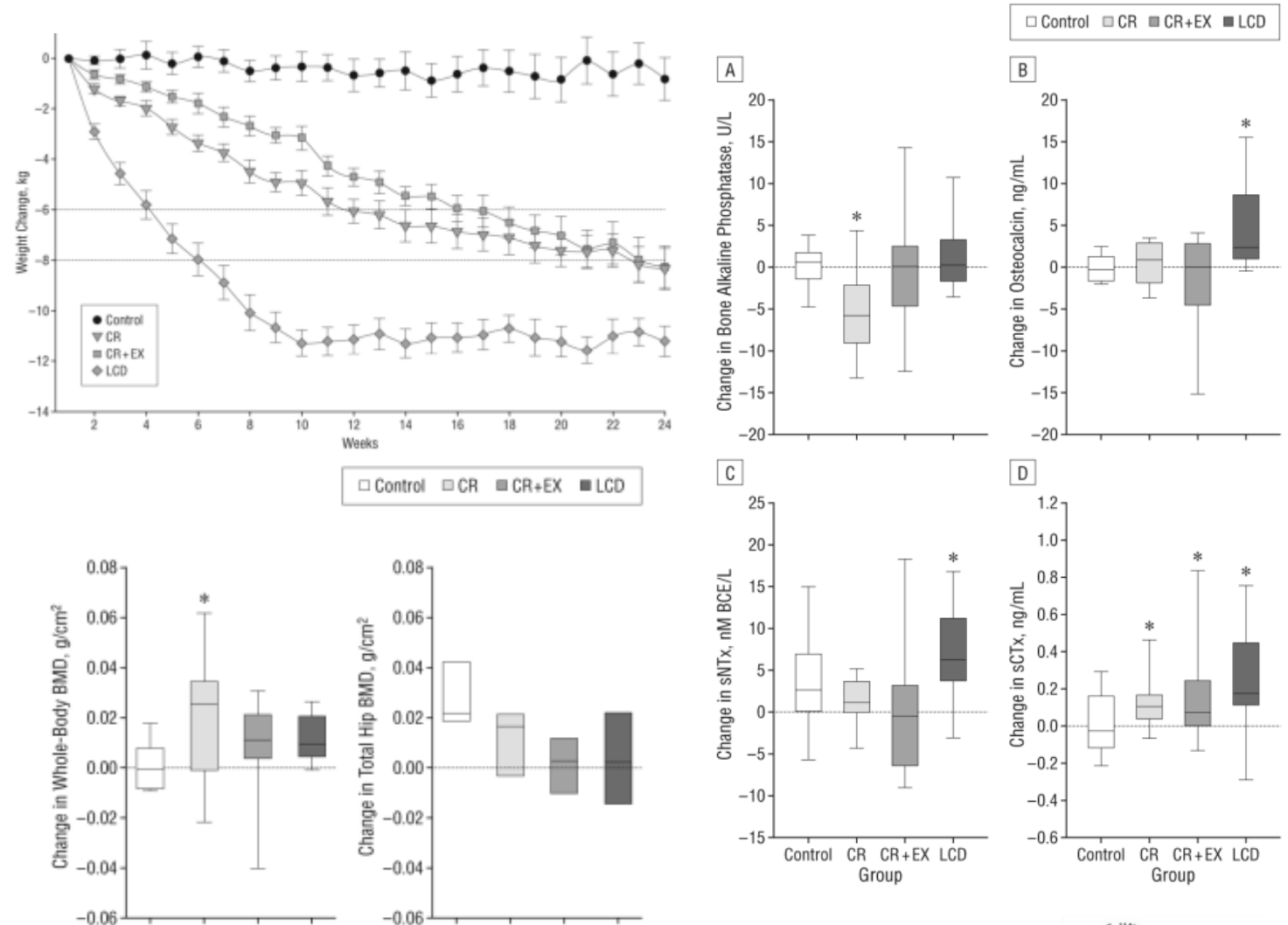
# PERDITA DI PESO

Perdita di peso del 10% determina:

- perdita ossea del 1%-2% a livello dell'anca e del corpo totale
- perdita del 3%-4% a livello di trocantere e il radio
- aumento dei markers di riassorbimento osseo

Sia la riduzione di peso volontaria che quella involontaria comportano una perdita di densità minerale ossea (BMD)

**Studio CALERIE:** studio su giovani sovrappeso. I soggetti che hanno perso rapidamente il 15% del peso corporeo (LCD) non hanno mostrato una perdita ossea maggiore rispetto a individui sottoposti a un intervento di perdita di peso più lento e moderato (CR; CR+EX)



# PERDITA DI PESO

## Alterazioni ormonali

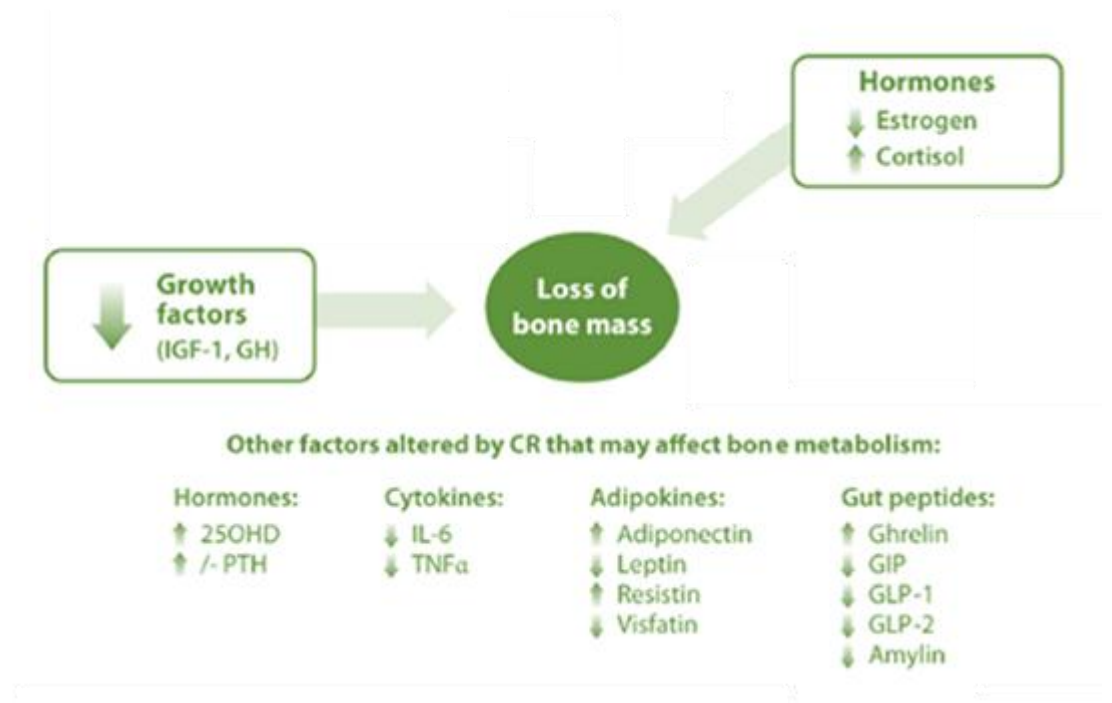
- ↓ Estrogeni e ormoni sessuali → aumento del riassorbimento osseo
- ↑ SHBG → riduce la biodisponibilità degli ormoni sessuali
- ↑ Cortisolo per la restrizione calorica → effetto negativo diretto
- ↓ IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile) → ridotta formazione ossea

## Alterazioni citochiniche

- ↓ Citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )

## Alterazioni adipocitochine

- ↓ Leptina, GLP-1, GIP
- ↑ Adiponectina



# PERDITA DI PESO

## Riduzione intake e assorbimento di calcio

Attivazione asse PTH → incremento del turnover osseo

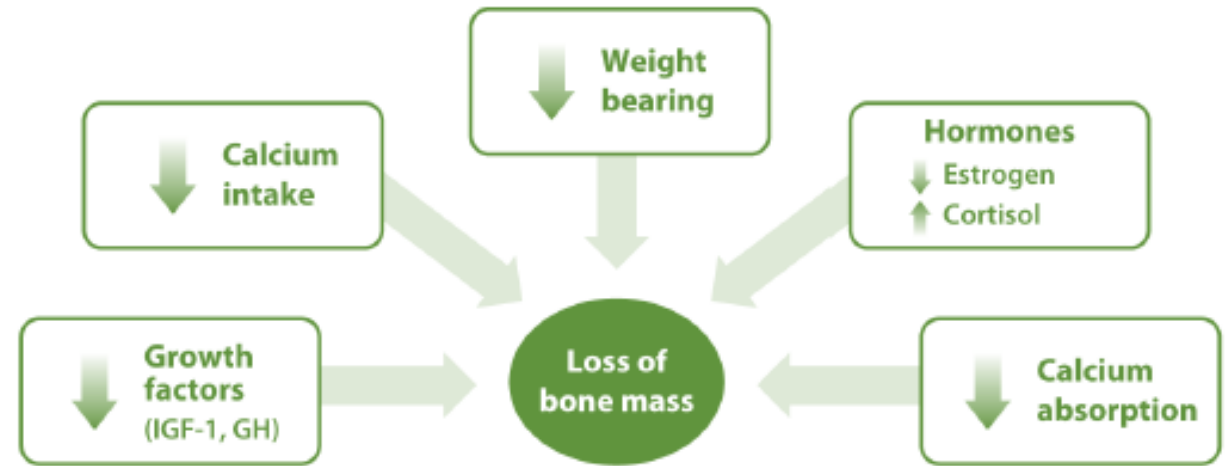
## Ridotta sollecitazione meccanica

↓ massa magra (muscolo) → riduzione del carico meccanico sull'osso.

↓ peso corporeo totale → minore stimolo osteogenico da carico gravitazionale

**Età e sesso:** maggiore vulnerabilità nelle donne postmenopausali e negli uomini anziani

**Peso iniziale basso:** individui magri perdono più BMD rispetto a quelli obesi



### Other factors altered by CR that may affect bone metabolism:

#### Hormones:

↑ 25OHD  
↑ /- PTH

#### Cytokines:

↓ IL-6  
↓ TNFα

#### Adipokines:

↑ Adiponectin  
↓ Leptin  
↑ Resistin  
↓ Visfatin

#### Gut peptides:

↑ Ghrelin  
↓ GIP  
↓ GLP-1  
↓ GLP-2  
↓ Amylin

# INTERVENTI PROTETTIVI

- Apporto adeguato di calcio ( $\geq 1,2-1,7$  g/d) → attenua la perdita ossea
- Vitamina D ( $\geq 2.500$  IU/d) → mantiene assorbimento di Ca durante restrizione calorica
- Dieta iperproteica ( $\approx 24\%$  calorie totali) → riduce perdita di BMD tramite  $\uparrow$  IGF-1 e  $\uparrow$  assorbimento di Ca
- Esercizio fisico con carico e impatto → attenua, ma non elimina completamente, la perdita ossea





# ATTIVITA' FISICA

Studio randomizzato e controllato su 160 adulti  
obesi  $\geq 65$  anni

Interventi (6 mesi di follow-up) 4 gruppi:

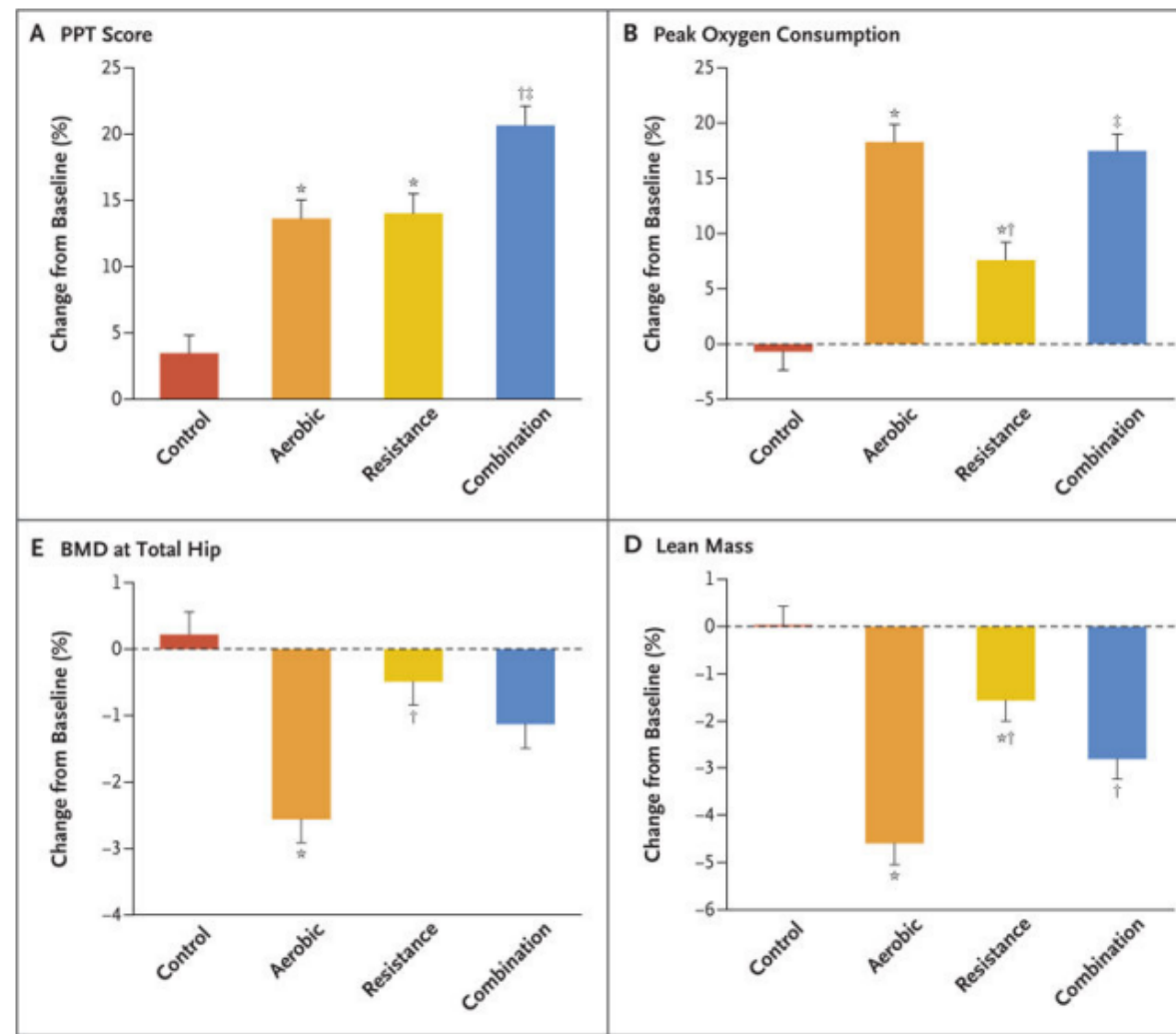
- nessuno
- dieta + esercizio aerobico
- dieta + esercizio di resistenza
- dieta + esercizio combinato (aerobico + resistenza)

Tutti i gruppi hanno raggiunto simile perdita di peso.

**Aerobico**  $\rightarrow$   $\uparrow$  capacità cardiorespiratoria

**Resistenza**  $\rightarrow$   $\uparrow$  forza muscolare e riduzione della perdita muscolare e di BMD

**Combinato**  $\rightarrow$   $\uparrow$  capacità cardiorespiratoria e forza

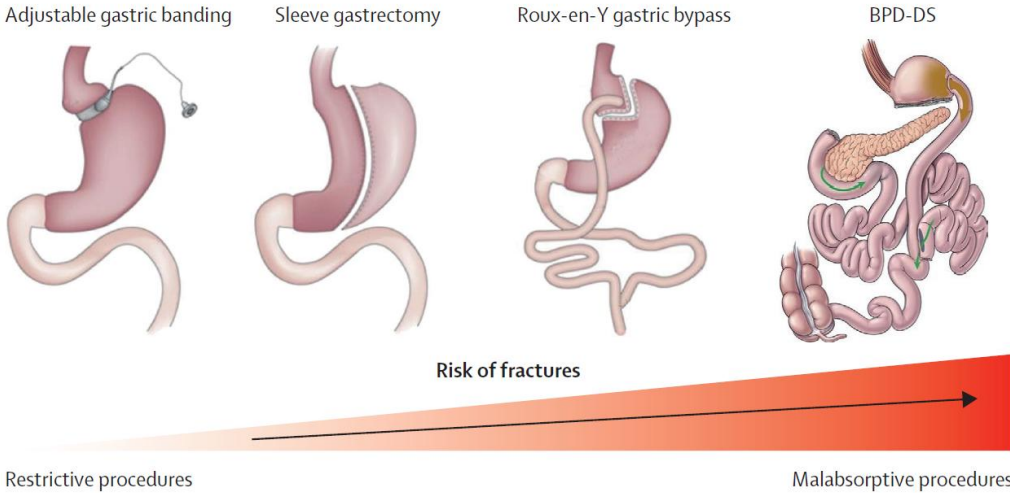


# CHIRURGIA BARIATRICA

Table 4: Clinical evaluation and preventive strategies for bone health in bariatric surgery

| Before surgery                                                     | Prevention                                                                                                                                                                                                                                                     | Follow up                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calcium                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |
| Serum PTH                                                          | 1200-1500 mg/day (after AGB, RYGB, and S.G.)                                                                                                                                                                                                                   | Every 6-12 month (S.G., RYGB, BPD/BPD-DS)                                                              |
| Serum calcium                                                      | 1800-2400 mg/day (after BPD/BPD-DS) (food and supplements)**                                                                                                                                                                                                   | Every 12 month (AGB)                                                                                   |
| Serum 25(OH) D                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                | then annually                                                                                          |
| DXA at spine and hip (RYGB, BPD, BPD-DS; in higher-risk patients)* |                                                                                                                                                                                                                                                                | DXA at spine and hip 2 years postoperatively (all patients)                                            |
| Vitamin D                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |
| Serum 25(OH) D                                                     | 3000 IU D3/day (normal range 25(OH) D>30 ng/mL)***                                                                                                                                                                                                             | Every 6-12 month (S.G., RYGB, BPD/BPD-DS)                                                              |
| Serum PTH                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                | Every 12 month (AGB)                                                                                   |
| Protein                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |
| Serum albumin                                                      | 46 g/day - women<br>56 g/day - men<br>Protein needs<br>Should constitute:<br>10%-35% of daily caloric intake<br>Weight maintenance: 0.8-1.2 g/kg body weight/day<br>Active weight loss: 1.2 g/kg body weight (BPD/DS may require 1.5-2.0 g/kg body weight/day) | 6-12 month<br>Serum albumin (S.G., RYGB, BPD/BPD-DS)<br>12 month (AGB), then annually for all patients |

Sayadi Shahraki M et al, *Adv Biomed Res.* 2022;11:92. Published 2022 Oct 31.





# Grazie per l'attenzione!



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università  
degli Studi  
di Ferrara