



A.S.L. CN1



ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E TESSUTO OSSEO

Moderazione: Franco Grimaldi - Salvatore Minisola

16.00

I nuovi farmaci per l'obesità e l'impatto sul tessuto osseo

Laura Gianotti

16.20

GH e fratture

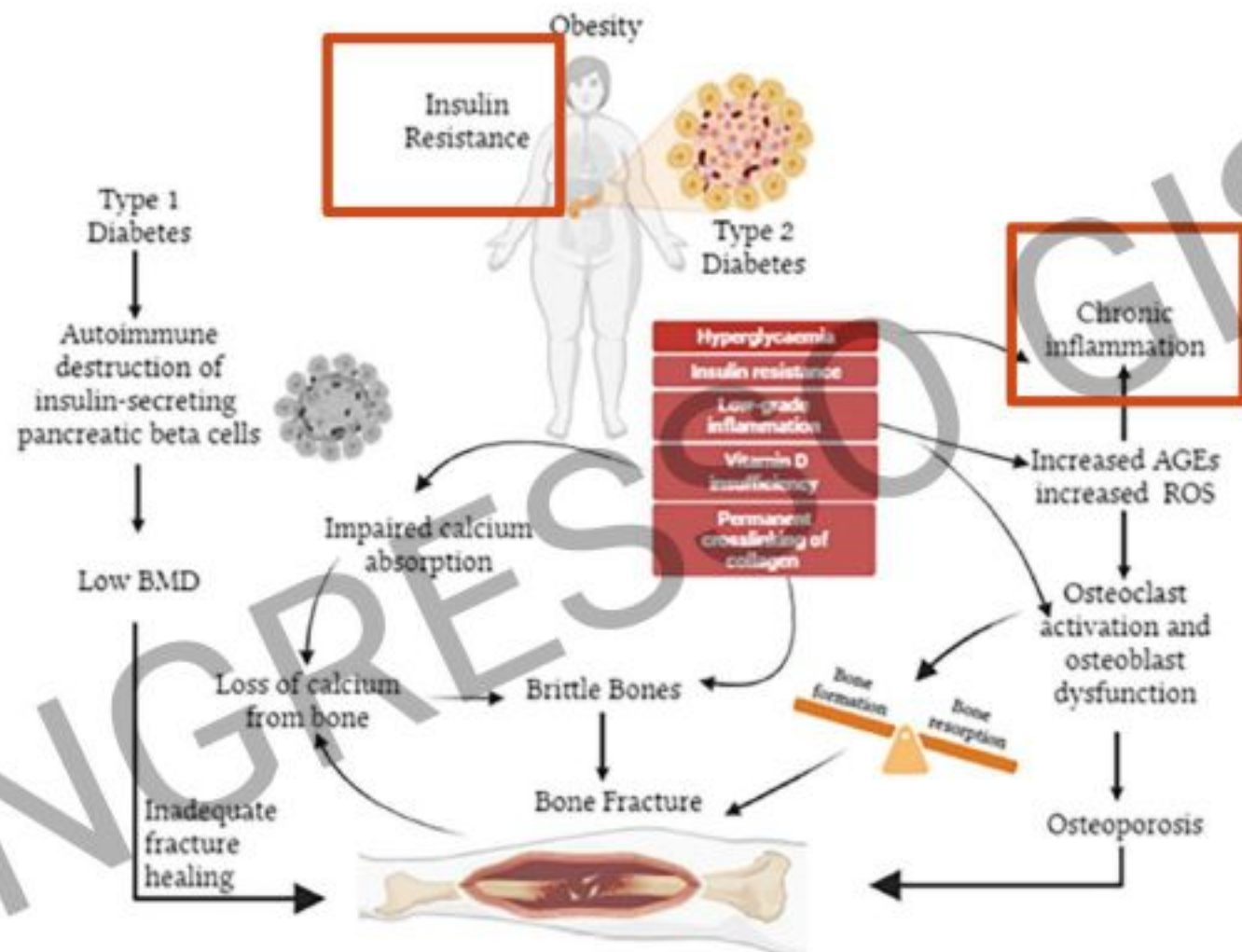
Alessandro Brunetti

16.40

Tumor Induced Osteomalacia

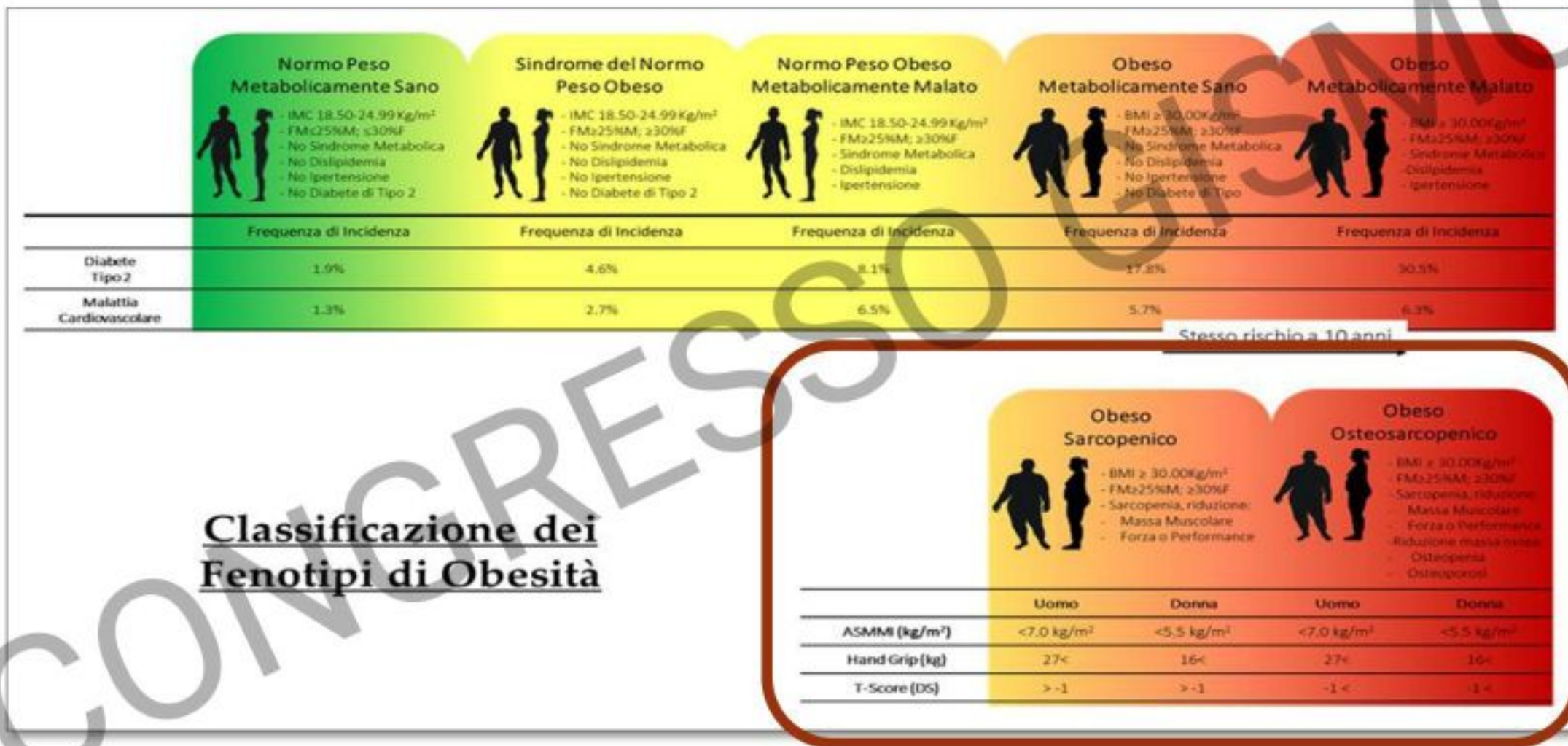
Antonio Salcuni

L'OBESITÀ (IL DIABETE) E LA FRAGILITÀ NASCOSTA



Ali A, Flatt PR, Irwin N. Gut-Derived Peptide Hormone Analogues and Potential Treatment of Bone Disorders in Obesity and Diabetes Mellitus. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2024;17. doi:10.1177/11795514241238059

OBESITÀ: DIVERSI FENOTIPI E DIVERSO RISCHIO FRATTURATIVO



La terapia

COMPORTAMENTALE

FARMACOLOGICA

CHIRURGICA

LINEA GUIDA PER LA TERAPIA DEL SOVRAPPESO E
DELL'OBESITÀ RESISTENTI AL TRATTAMENTO
COMPORTAMENTALE NELLA POPOLAZIONE ADULTA
CON COMORBILITÀ METABOLICHE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2023

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADN)



Società Italiana dell'Obesità (SIO)



Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)



Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)



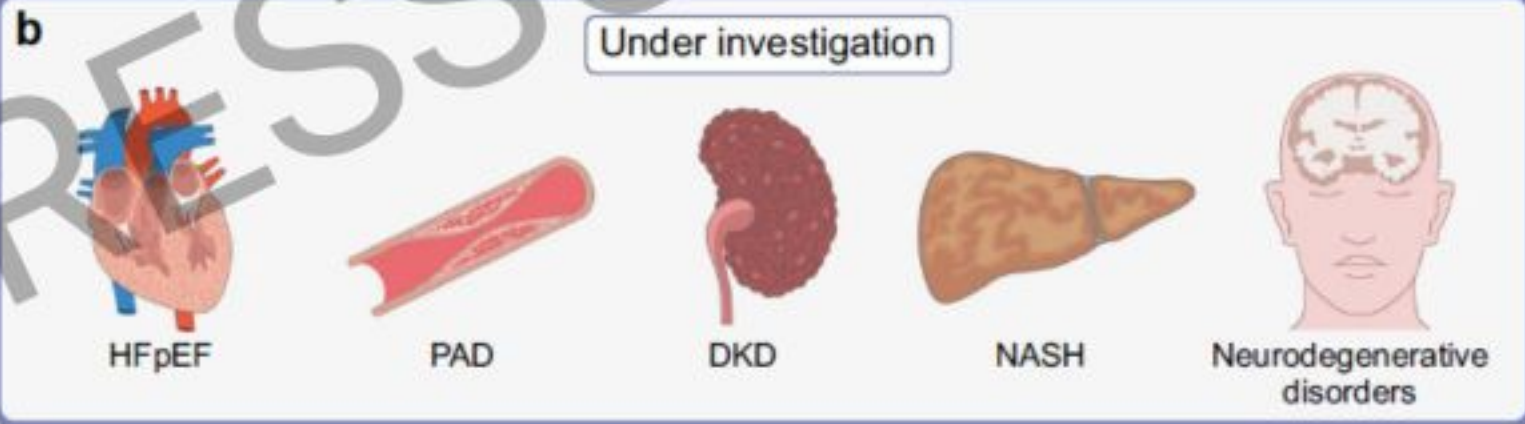
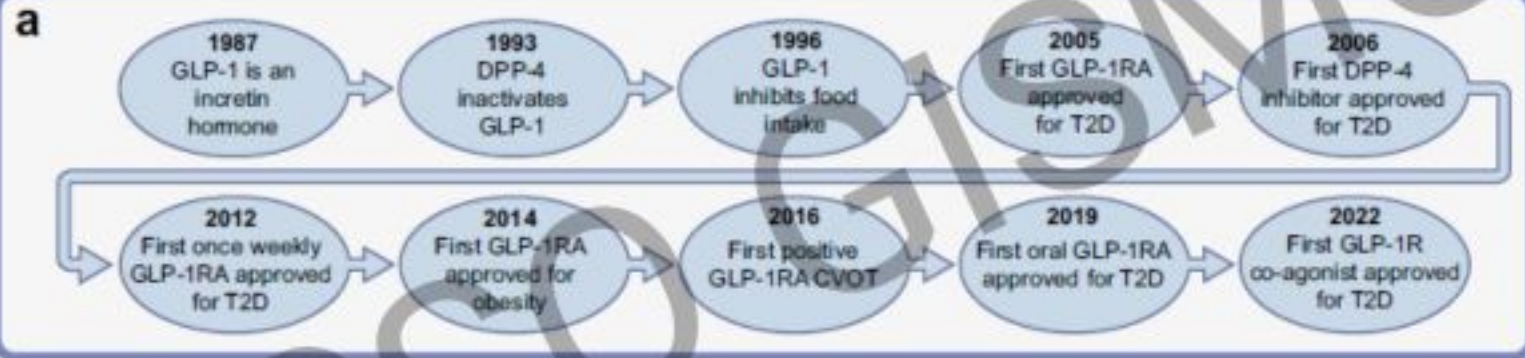
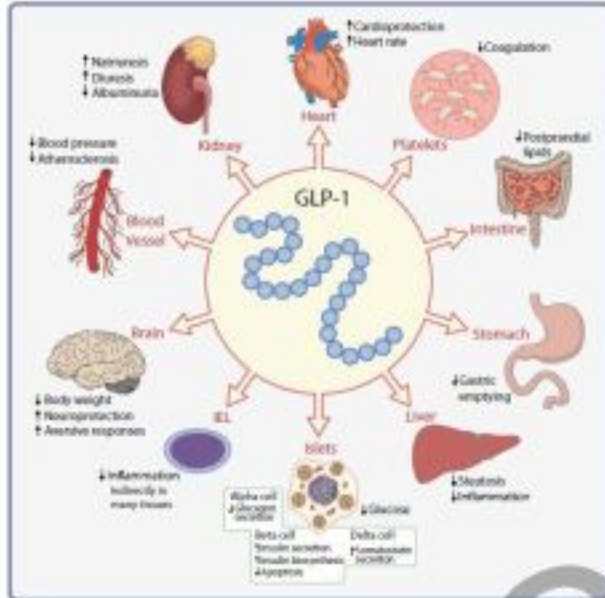
I FARMACI



International common denomination	Mechanism of action
ORLISTAT* (120 mg orally 3 times a day)	Inhibition of gastrointestinal lipases
NALTREXOLONE/BUPROPION* (8 mg/90 mg orally 4 times a day)	Opioid and nicotinic Ra
LIRAGLUTIDE* (3 mg SC once a day)	GLP-1Ra
SEMAGLUTIDE* (2.4 mg SC once a week)	GLP-1Ra
DULAGLUTIDE* (3 or 4.5 mg SC once a week)	GLP-1Ra
EPTAGLUTIDE	GLP-1Ra
(4 mg or 6 mg SC once a week or 6 mg or 8 mg once every 2 week)	
EXENATIDE + DAPAGLIFLOZIN* (2 mg SC once a week + 10 mg orally once a day)	GLP-1Ra + SGLT2 inhibitors
TIRZEPATIDE* (5 mg, 10 mg, or 15 mg SC once a week)	GLP-1Ra + GIP Ra
COTADUTIDE* (100, 200 or 300 µg SC once a day)	GLP-1Ra + Glucagon Ra
CAGRILINTIDE* (0,3 to 4,5 mg SC once a week)	Long acting amylin analogue
RETATRUTIDE* (SC once a week)	GLP-1Ra + GIP Ra + Glucagon Ra
<i>GLP-1Ra</i> Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, <i>SC</i> Subcutaneously, <i>GIP</i> Glucose dependent Insulino- tropic Polypeptide, <i>SGLT2 inhibitor</i> sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	
*Available medications	
*Drugs under investigation	

Herron J, Mabiliau G, Lecerf JM, Thomas T, Biver E, Paccou J. Narrative Review of Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Health in People Living with Obesity. *Calcif Tissue Int.* 2024 Feb;114(2):86-97. doi: 10.1007/s00223-023-01150-8. Epub 2023 Nov 24. PMID: 37999750.

L'era delle incretine





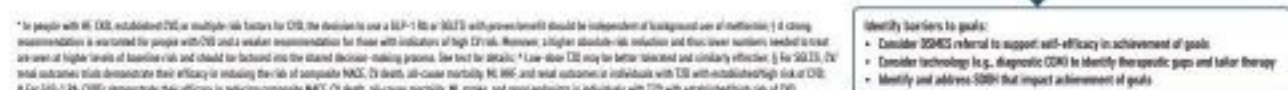
- **DIABETE MELLITO**
- **OBESITÀ** (BMI > 30; BMI 27 con comorbidità)

QUANDO?

CONGRE



HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS: DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES): SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'OBESITÀ

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



BMI 27-29,9

Nelle persone con BMI compreso tra 27 e 29,9 kg/m² con complicanze o condizioni associate all'obesità, il trattamento farmacologico (con farmaci approvati da EMA per il trattamento dell'obesità) in associazione a terapia medico-nutrizionale è preferibile rispetto alla sola terapia medico-nutrizionale, per il trattamento del sovrappeso?

Nelle persone con BMI compreso tra 27 e 29,9 kg/m² e con complicanze correlate all'obesità, si suggerisce di aggiungere una terapia farmacologica a quella medico-nutrizionale, rispetto alla sola terapia medico-nutrizionale, per il trattamento del sovrappeso.

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

BMI 30-34,9

Nelle persone con BMI compreso tra 30 e 34,9 kg/m², quali strategie tra quelle farmacologiche (farmaci approvati da AIFA per il trattamento dell'obesità), chirurgiche o endoscopiche, in associazione a terapia medico-nutrizionale, sono preferibili per il trattamento dell'obesità?

Nelle persone con BMI compreso tra 30 e 34,9 kg/m² (obesità di classe I), si raccomanda di aggiungere una terapia farmacologica a quella medico-nutrizionale, preferendola a terapie chirurgiche (effettuabili solo in presenza di almeno una comorbidità) o endoscopiche (in base alle caratteristiche ed esigenze individuali).

Raccomandazione forte a favore dell'intervento

BMI 35-39,9

Nelle persone con BMI compreso tra 35 e 39,9 kg/m², quali strategie tra quelle farmacologiche (farmaci approvati da AIFA per il trattamento dell'obesità), chirurgiche o endoscopiche, in associazione a terapia medico-nutrizionale, sono preferibili per il trattamento dell'obesità?

Nelle persone con BMI compreso tra 35 e 39,9 kg/m² (obesità di classe II), si raccomanda di aggiungere una terapia farmacologica a quella medico-nutrizionale, preferendola preliminarmente a terapie chirurgiche (effettuabili solo in presenza di almeno una comorbidità) o endoscopiche (in base alle caratteristiche ed esigenze individuali), per il trattamento dell'obesità.

Raccomandazione forte, con qualità delle prove moderata

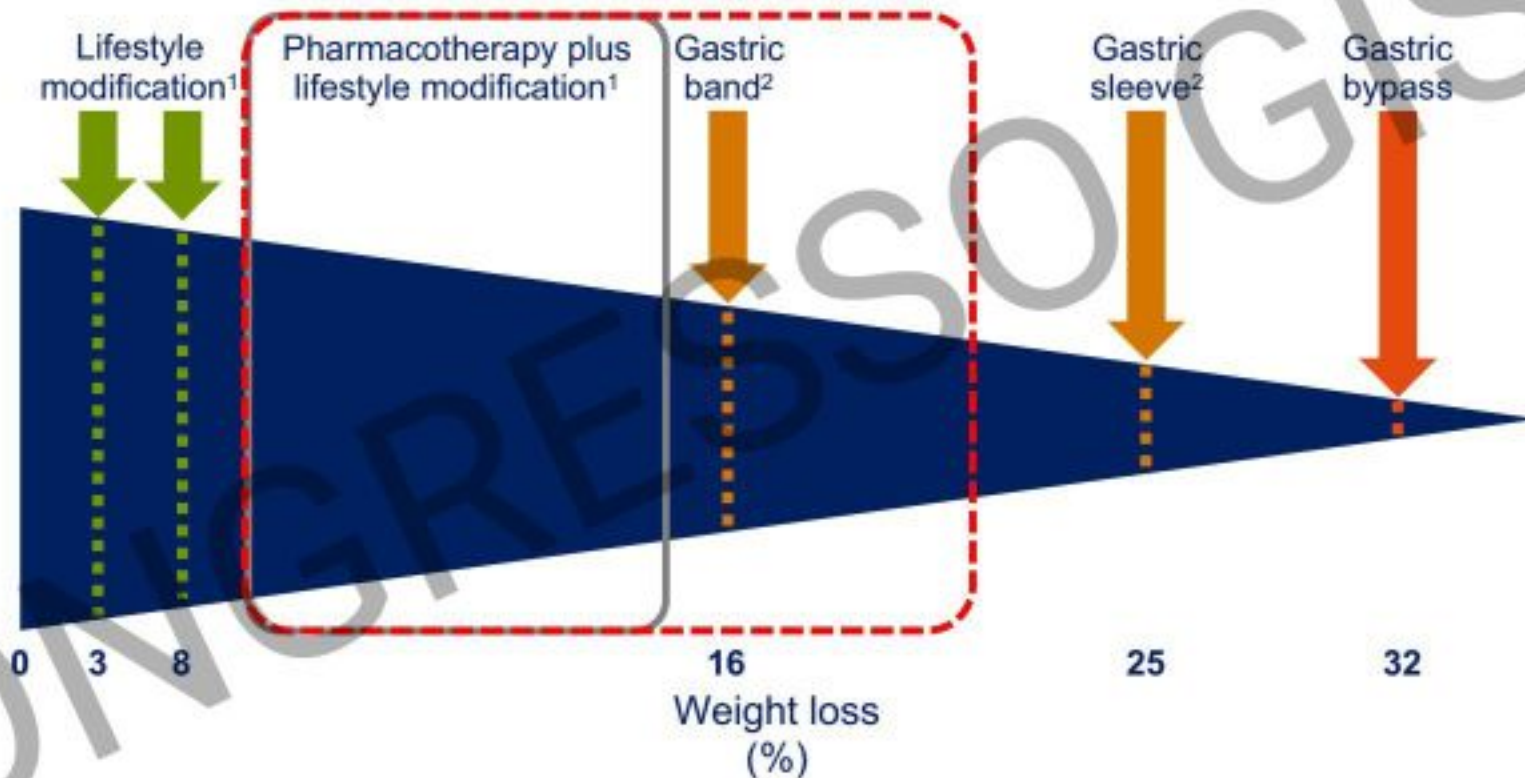
BMI >40 LA CHIRURGIA

Nelle persone con BMI ≥ 40 kg/m², quali strategie tra quelle farmacologiche (farmaci approvati da EMA per il trattamento dell'obesità), chirurgiche o endoscopiche, in associazione a terapia medico-nutrizionale, sono preferibili per il trattamento dell'obesità?

Nelle persone con BMI ≥ 40 kg/m² (obesità di classe III), si raccomanda di effettuare una terapia chirurgica in aggiunta a quella medico-nutrizionale, preferendola a terapie farmacologiche o endoscopiche (in base alle caratteristiche ed esigenze individuali), per il trattamento dell'obesità.

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata

Treatment options for people with obesity

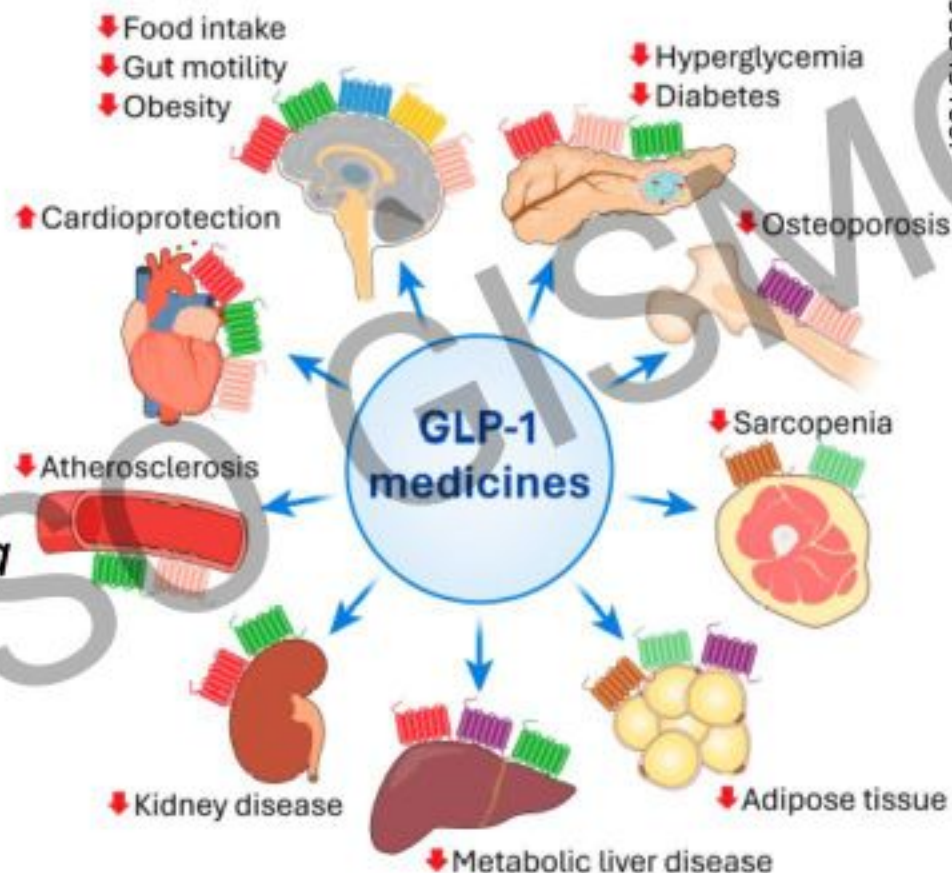


- **EFFETTO MECCANICO**
- **EFFETTO SUL RIMODELLAMENTO OSSEO**
- **ALTERATA NUTRIZIONE**
- **RAPIDA PERDITA DI MASSA MAGRA**



Il calo ponderale si accompagna a perdita di massa magra e riduzione della densità minerale ossea indipendentemente da come è ottenuto (dieta, farmaci, chirurgia).

PERDERE PESO = PERDERE OSSO



Mechanisms of bone loss associated with intentional weight loss

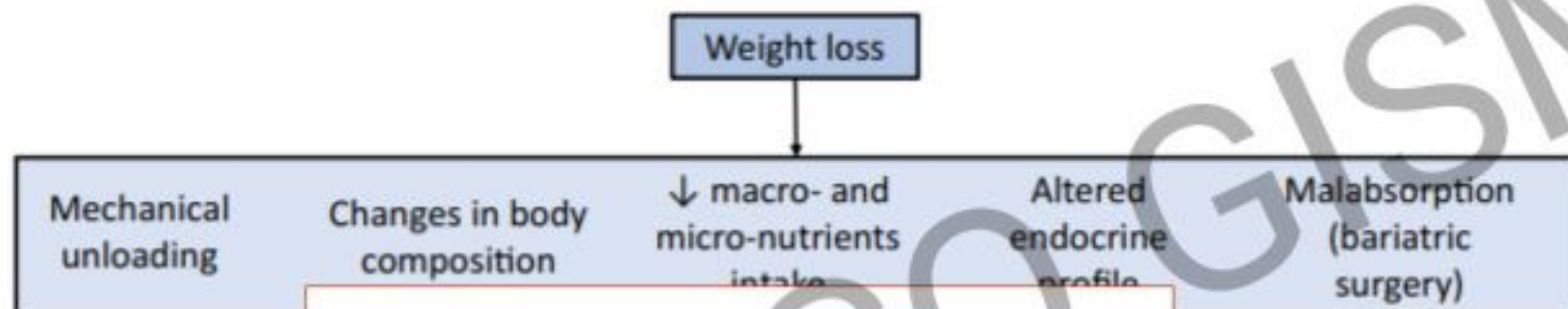


Table 2 Bone response to surgical and non-surgical weight loss interventions in human studies (overweight/obesity)

Bone parameters	Surgical weight loss	Non-surgical weight loss with lifestyle changes
BMD (DXA)	↘	↘
Bone turnover markers	↗	↗
Bone microarchitecture (HR-pQCT)	Deterioration	?
Fragility fractures	↗	?

BMD bone mineral density, *DXA* dual-energy X-ray absorptiometry, *HR-pQCT* high-resolution peripheral quantitative computed tomography

↓ bone matrix quality

- **STIMOLAZIONE OSTEOLASTI**
- **INIBIZIONE OSTEOLASTI**

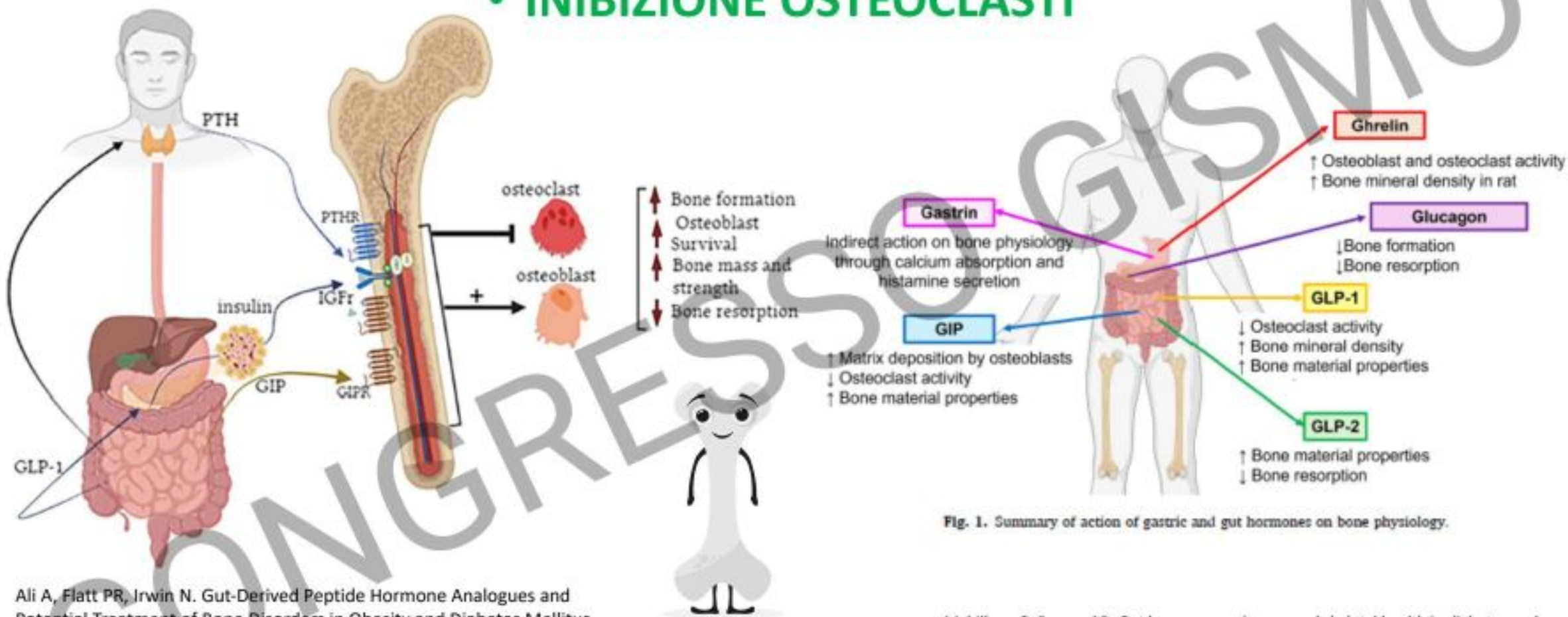


Fig. 1. Summary of action of gastric and gut hormones on bone physiology.

Ali A, Flatt PR, Irwin N. Gut-Derived Peptide Hormone Analogues and Potential Treatment of Bone Disorders in Obesity and Diabetes Mellitus. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2024;17. doi:10.1177/11795514241238059

Mabilleau G, Bouvard B. Gut hormone analogues and skeletal health in diabetes and obesity: Evidence from preclinical models. Peptides. 2024 Jul;177:171228. doi: 10.1016/j.peptides.2024.171228. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38657908.

I DATI DISPONIBILI COSA CI DICONO?

PEPTIDE NAME	MODEL	KEY FINDINGS	REFERENCE
Exenatide	T2DM	Increase BMD and reduce fracture risk. Improved trabecular bone mass and architecture by increasing bone formation rate.	Cai et al, 2021 ¹¹⁰
Liraglutide	Obesity/T2DM	Reduction in the number of osteoclasts. Augmentation of bone formation, safeguarding against reduction of mineral content and bone structural integrity.	Xie et al, 2021 ⁹⁰
Dulaglutide	T2DM, SW1353 chondrocytes	Increase BMD and reduce fracture risk. Diminishing ROS levels and expression levels of multiple pro-inflammatory cytokines and chemokines associated with osteoarthritis.	Cai et al, 2021 ¹¹⁰ & Li et al, 2020 ¹⁵⁴
Lixisenatide	Primary human chondrocytes	Reduced the breakdown of type II collagen. Reduced IL-6 and TNF- α expression.	Li et al, 2019 ¹⁰⁷
Various long-acting GLP-1 mimetics	Obesity	Enhanced bone growth and prevented bone loss.	Iepsen et al, 2015 ¹⁰⁸
(D-Ala ²) GIP	Human peripheral blood mononuclear cells	Directly inhibited osteoclast formation and resorption. Reduction in CTX levels.	Mabilleau et al, 2016 ²³
N-AcGIP	Human peripheral blood mononuclear cells	Reduced osteoclast formation and resorption. Reduction in osteoclast count and CTX levels.	Mabilleau et al, 2016 ²³

Ali A, Flatt PR, Irwin N. Gut-Derived Peptide Hormone Analogues and Potential Treatment of Bone Disorders in Obesity and Diabetes Mellitus. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2024;17. doi:10.1177/11795514241238059

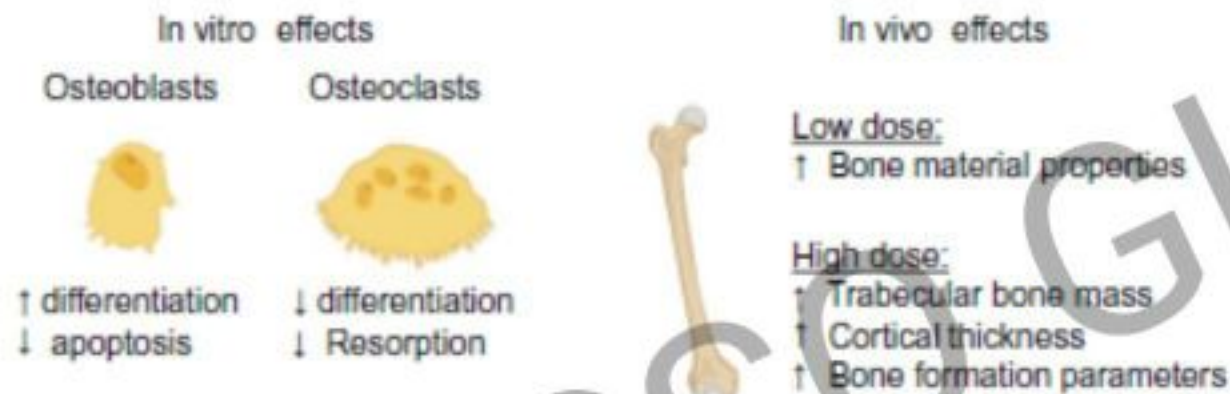


Fig. 2 Summary of bone effects of GLP-1Ra approved for the management of obesity (preclinical studies). In vitro, GLP-1Ra exert a decoupling between bone formation and resorption by enhancing differentiation of osteoblasts and reducing their apoptosis, and by reducing osteoclast differentiation and resorption. In vivo, effects of

GLP-1Ra are dependent of the dose: at low dose (< 50 nmol/kg/day), GLP-1Ra improves bone material properties with no effect on bone mass or microarchitecture. At higher dose (> 50 nmol/kg/day), GLP-1Ra increases trabecular and cortical bone mass mainly by enhancing bone formation. Figure created with BioRender.com

Herrou J, Mabilieu G, Lecerf JM, Thomas T, Biver E, Paccou J. Narrative Review of Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Health in People Living with Obesity. *Calcif Tissue Int.* 2024 Feb;114(2):86-97. doi: 10.1007/s00223-023-01150-8. Epub 2023 Nov 24. PMID: 37999750.

BONE NEW DRUGS DIABETE MELLITO

Table 1 | Effects of hypoglycaemic agents on bone metabolism

Agent	Animal <i>In vitro</i>		Animal <i>In vivo</i>		Human <i>In vitro</i>	
	Bone formation	Bone resorption	Bone formation	Bone resorption	Bone formation	Bone resorption
Metformin	↑↑/=	↓	↑	↓	=/↓	=/↓
Sulfonylureas	↑	ND	ND			
Thiazolidinediones	↑↑	↑↑	↑↑			
Incretin (GLP1 analogue)	↑	↓	↑			
Incretin (DPP4 inhibitor)	↓/=	=	↓/=/↑			
SGLT2 inhibitor	ND	ND	=			
Insulin	↑	=	↑			

Thiazolidinediones

Incretin (GLP1 analogue)

Incretin (DPP4 inhibitor)

SGLT2 inhibitor

Insulin

↑ Increased. ↓ Decreased. = Unchanged. DPP4, dipeptidyl peptidase inhibitor 4; SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2. Adapted with permission of Springer (2015).

Table 2 | Effects of hypoglycaemic agents on fracture risk in T2DM

Agent	Bone biomarkers		BMD	Fracture
	Bone formation	Bone resorption		
Metformin	↓/=	↓/=	=/↑	↓/=
Sulfonylureas	↑/=	↓/=	ND	↓/=/↑
Thiazolidinediones	↓↓/=/↑	↑↑/=	↓↓/=	↑↑/=
Incretin (GLP1 analogue)	=	↓↓*	↑/=	=
Incretin (DPP4 inhibitor)	↓/=	=	--	↓/=
SGLT2 inhibitor	=	=/↑	=	=/↑
Insulin	=	=	=	↑

↑ Increased. ↓ Decreased. = Unchanged. DPP4, dipeptidyl peptidase inhibitor 4; GLP1, glucagon-like peptide 1; GLP2, glucagon-like peptide 2; ND, not determined; SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2; T2DM, type 2 diabetes mellitus. *GLP2 administration. Adapted with permission of Springer © Palermo, A. et al. Osteoporos. Int. 26, 2073–2089 (2015).

N.Napoli et al NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY 2017

Effect of Oral Semaglutide on Volumetric BMD and Bone Microarchitecture in Overweight/Obese Individuals with Type 2 Diabetes

Liza Das^{1,2} · Sanjay Kumar Bhadada² · Durairaj Arjunan² · Ajay Duseja¹ 

Received: 20 April 2025 / Accepted: 22 July 2025

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2025

A prospective, interventional design for a duration of 52 weeks, assessment of parameters independent of body weight (microarchitecture using the second-generation HRpQCT), and concurrent evaluation of changes in body composition

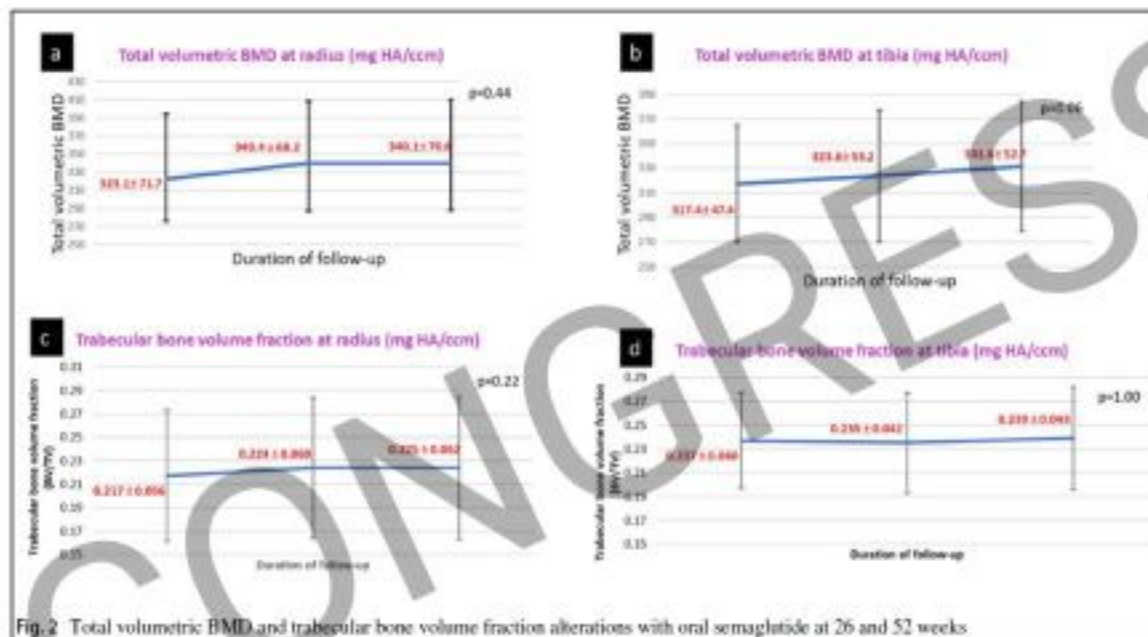


Fig. 2 Total volumetric BMD and trabecular bone volume fraction alterations with oral semaglutide at 26 and 52 weeks

At 52 weeks, there was an increase in tibial total vBMD (317.4 ± 47.4 vs. 331.6 ± 52.7 mg HA/cm³, $p = 0.06$) and cortical vBMD at both radius and tibia (trend towards significance).

Trabecular vBMD and trabecular bone volume fraction at radius were also increased.

Males showed significantly increased tibial total and cortical vBMD, and trabecular bone volume fraction, but there was no significant change in females.

Oral semaglutide improves vBMD in overweight/obese type 2 diabetes, despite a significant reduction in body weight.

Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the patients at baseline.

Characteristic	mean $\pm$ SD or n (%)
Age (year)	52.2 $\pm$ 12.1
Female sex—n (%)	73 (68.9)
Body weight—BW (kg)	127.2 $\pm$ 23.3
Height (m)	1.65 $\pm$ 0.09
BMI (kg.m ⁻²)	46.3 $\pm$ 6.9
Waist circumference (cm)	130.9 $\pm$ 14.3
Handgrip strength (kg)	27.6 $\pm$ 10.8
Fat mass (kg)	65.5 $\pm$ 13.6
Fat mass (%)	51.8 $\pm$ 4.8
Visceral fat mass (kg)	3.10 $\pm$ 1.47
Lean mass (kg)	58.2 $\pm$ 12.1
Appendicular skeletal muscle mass (kg)	9.65 $\pm$ 1.56
Resting energy expenditure (kcal/day)	2149 $\pm$ 512
Hypertension—n (%)	69 (65.1)
Obstructive sleep apnea—n (%)	80 (75.5)
Liver steatosis—n (%)	97 (91.5)
Dyslipidaemia—n (%)	50 (47.1)
Type 2 diabetes—n (%)	38 (35.8)
Sarcopenia—n (%)	52 (49.0)
Bariatric surgery—n (%)	23 (21.7)
Treatment with GLP-1 analogs—n (%)	6 (5.7)

Trial design

SEMALEAN: prospective, longitudinal, real-world cohort

Key inclusion criteria

- Grade 3 of obesity, BMI: ≥ 40 kg/m² and ≥ 1 comorbidity
- Documented failure of lifestyle interventions

Key exclusion criteria

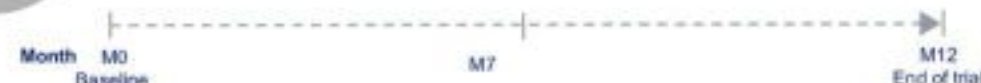
- Active cancer
- History of pancreatitis
- Premature discontinuation of treatment before the 7th month
- Incomplete follow-up data

Trial objectives

- Impact of Semaglutide 2.4mg in PwO on lean mass, muscle function, and metabolic adaptations

N = 106

Semaglutide 2.4 mg s.c. OW*



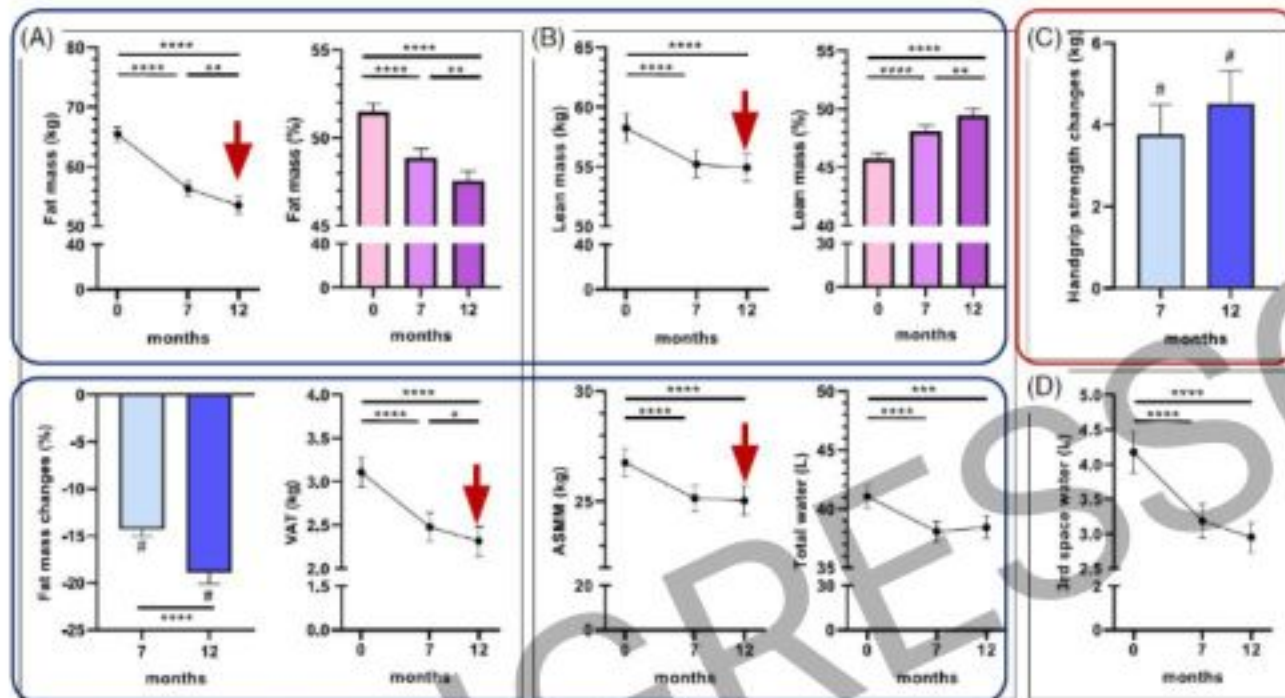
Data Collections at M0, M7 and M12

- Body weight, waist circumference
- Body composition DXA
- Energy expenditure
- Muscle function

BMI, body mass index; OW, once-weekly; s.c., subcutaneous.
 Abbrev: M, Diabetes Obes Metab. 2025;1–10. DOI: 10.1111/dom.70141

Results

Change in Body Composition (DXA) and Hand grip Strenght



- Significant **decrease** in fat mass and VAT at M7, which **continued to decrease** until M12. However, lean mass showed a different trajectory, with an **initial significant decrease** at M7, followed by **stabilisation** through M12
- ASMM** decreased significantly at M7. However, this quantitative reduction was associated with a **relative increase in lean mass proportion** and an **improvement in handgrip strength**

Muscle Function

Hand grip and Sarcopenia



- For **Hand grip strength**: Three attempts were recorded, with the **highest value** used for analysis.
- Sarcopenia** was defined as **reduced grip strength** (<27 kg for men and <16 kg for women) coupled with **reduced ASMM**.
- Dynapenia** defined solely as **reduced grip strength**.

WAT, Visceral/adipose Tissue; ASMM, Appendicular skeletal muscle mass
Alonso M, Diadora Ciba Metab. 2025;1-10. DOI: 10.1111/101111

NON VALUTATA BMD

STUDI FUTURI



National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

ClinicalTrials.gov

1- studio clinico prospettico intitolato “**Effects of Tirzepatide on Fat-Free Mass, Bone and Physical Function in Older Adults**” (NCT06861439). Coinvolge 40 adulti con obesità (o sovrappeso con comorbidità), durata ~9 mesi, misura composizione corporea, BMD (anca e colonna) e performance fisica.

2 - studio (TiLi-BONE) “Comparative Investigation of Changes in Body Composition and Bone Turnover Markers in People With Obesity After Treatment With **Tirzepatide Versus Liraglutide**” (NCT07094568) è registrato.

Study Start (Actual) ⓘ

2025-07-07

Primary Completion (Estimated) ⓘ

2026-09-30

Study Completion (Estimated) ⓘ

2026-12-31

Enrollment (Actual) ⓘ

40

Study Type ⓘ

Interventional

Phase ⓘ

Phase 4

INTERPRETAZIONE E IMPLICAZIONI CLINICHE:

- In generale, i dati suggeriscono che **l'uso dei GLP-1R agonisti non comporta una forte perdita ossea nei soggetti in buone condizioni**, ma attenzione: la perdita di massa ossea appare correlata con la perdita di peso.
- Nei soggetti che presentano **fattori di rischio per osteoporosi** (età avanzata, menopausa, basso apporto nutrizionale, scarsa attività fisica), **la perdita di densità ossea può essere più rilevante**.
- **L'esercizio fisico contro resistenza** (in particolare attività di carico: camminata, corsa, pesi) appare un **fattore protettivo**.
- È importante **distinguere tra l'effetto del farmaco direttamente sul tessuto osseo e l'effetto indiretto della perdita di peso** (riduzione del carico e dello stimolo meccanico, potenziale deficit nutrizionale).

COSA FARE NELLA PRATICA CLINICA:

In caso di paziente con obesità da avviare a terapia farmacologica:

- **Valutare DXA se presenti fattori di rischio** (età, menopausa, osteoporosi nota, deficit nutrizionale).
- Assicurare un **buon apporto nutrizionale**: proteine, calcio, vitamina D.
- Favorire **esercizio fisico con carico** (camminata veloce, salite, pesi).
- **Monitorare la perdita di peso**: una perdita troppo rapida può accentuare perdita ossea e muscolare.
- **Considerare la terapia farmacologica osteoprotettiva in base al rischio fratturativo.**
- Informare il paziente che, sebbene i farmaci siano efficaci per il metabolismo e il peso, la salute scheletrica va vigilata.

LIMITI ATTUALI E AREE DI INCERTEZZA:

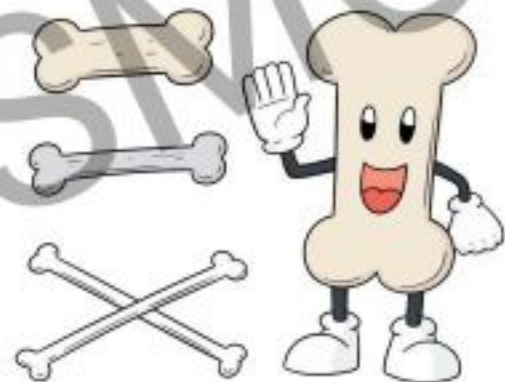
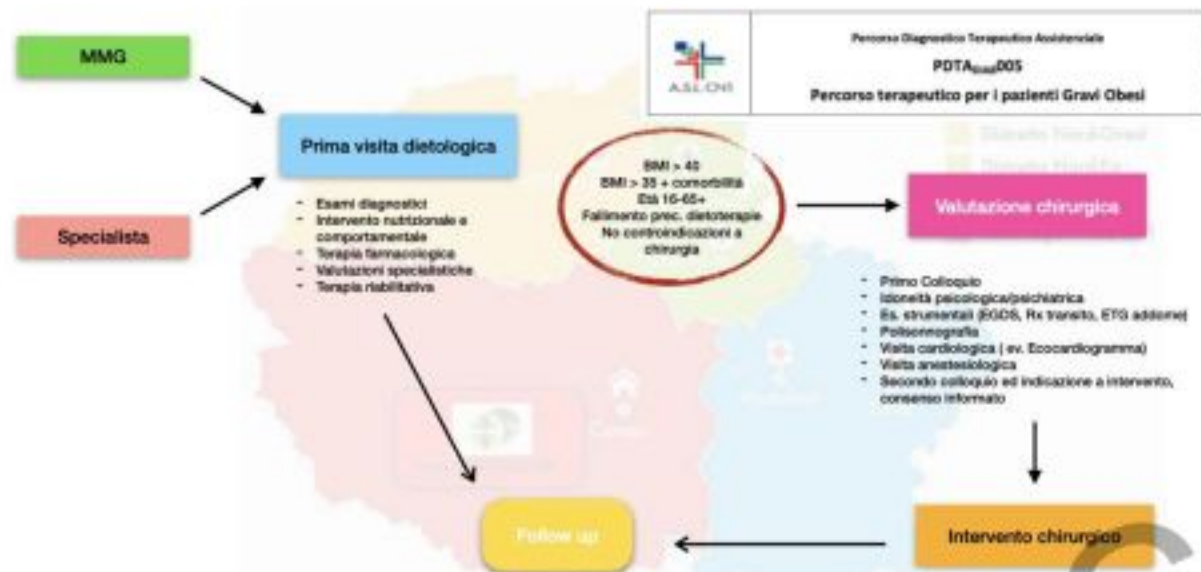
- Mancano **dati a lungo termine** (> 5-10 anni).
- La maggior parte dei dati riguarda GLP-1R agonisti e non **dual/multi-agonisti**.
- È difficile separare l'effetto del farmaco dall'effetto della perdita di peso
- **Popolazioni specifiche** (giovani in crescita, adolescenti, anziani fragili, donne in menopausa) **sono meno studiate**.
- **Le misure di densità ossea esprimono solo parzialmente la fragilità ossea** (microarchitettura, qualità del tessuto osseo e rischio di caduta sono altre variabili importanti).

TAKE



MESSAGE:

- ✓ **L'obesità nasconde la fragilità ossea:** L'obesità e il diabete di tipo 2 aumentano il rischio di fratture a fronte di BMD normale o alta.
- ✓ **L'osteopatia metabolica** è una delle **complicanze dell'obesità e diabete**
- ✓ **Perdere peso = perdere osso:** il rischio maggiore per lo scheletro deriva dalla **perdita di peso rapida e significativa**, con riduzione di BMD e massa magra.
- ✓ **I nuovi farmaci GLP1a e GLP1a/GIP offrono protezione ossea:** l'agonismo del recettore **GIP** agisce direttamente sulle cellule ossee, **inibendo il riassorbimento e promuovendo la formazione**
- ✓ **La gestione è integrata (Dieta + Farmaco + Esercizio fisico) al fine di preservare la massa magra e la forza scheletrica .**



GRAZIE

