

LA GESTIONE DEL SOGGETTO OBESO CON E SENZA DIABETE

GESTIONE CLINICA DEL RISCHIO FRATTURATIVO

Emilia Biamonte

SC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU Alessandria

THE LANCET Diabetes & Endocrinology

Traditional measurement of obesity vs new diagnostic method

#	1	2	3	4	5	6
BMI (kg/m ²)	23.7	28.8	28.8	32.4	39.2	39.2
Excess body fat?	✗ No	✗ No	✓ Yes	✗ No	✓ Yes	✓ Yes
Muscle mass	Normal / High	Normal	Normal / Low	High	Normal / Low	Normal / Low
Signs and symptoms?*	✗ No	✗ No	✗ No	✗ No	✗ No	✓ Yes
Old diagnosis	No obesity	Overweight	Overweight	Obesity	Obesity	Obesity
New diagnosis	No obesity	No obesity	Preclinical obesity	No obesity	Preclinical obesity	Clinical obesity

*Signs and symptoms of organ dysfunction due to excess body fat

THE LANCET Diabetes & Endocrinology

Traditional measurement of obesity vs new diagnostic method

#	1	2	3	4	5	6
BMI (kg/m ²)	23.7	28.8	28.8	32.4	39.2	39.2
Excess body fat?	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Muscle mass	Normal / High	Normal	Normal / Low	High	Normal / Low	Normal / Low
Signs and symptoms?*	No	No	No	No	No	Yes
Old diagnosis	No obesity	Overweight	Overweight	Obesity	Obesity	Obesity
New diagnosis	No obesity	No obesity	Preclinical obesity	No obesity	Preclinical obesity	Clinical obesity

*Signs and symptoms of organ dysfunction due to excess body fat

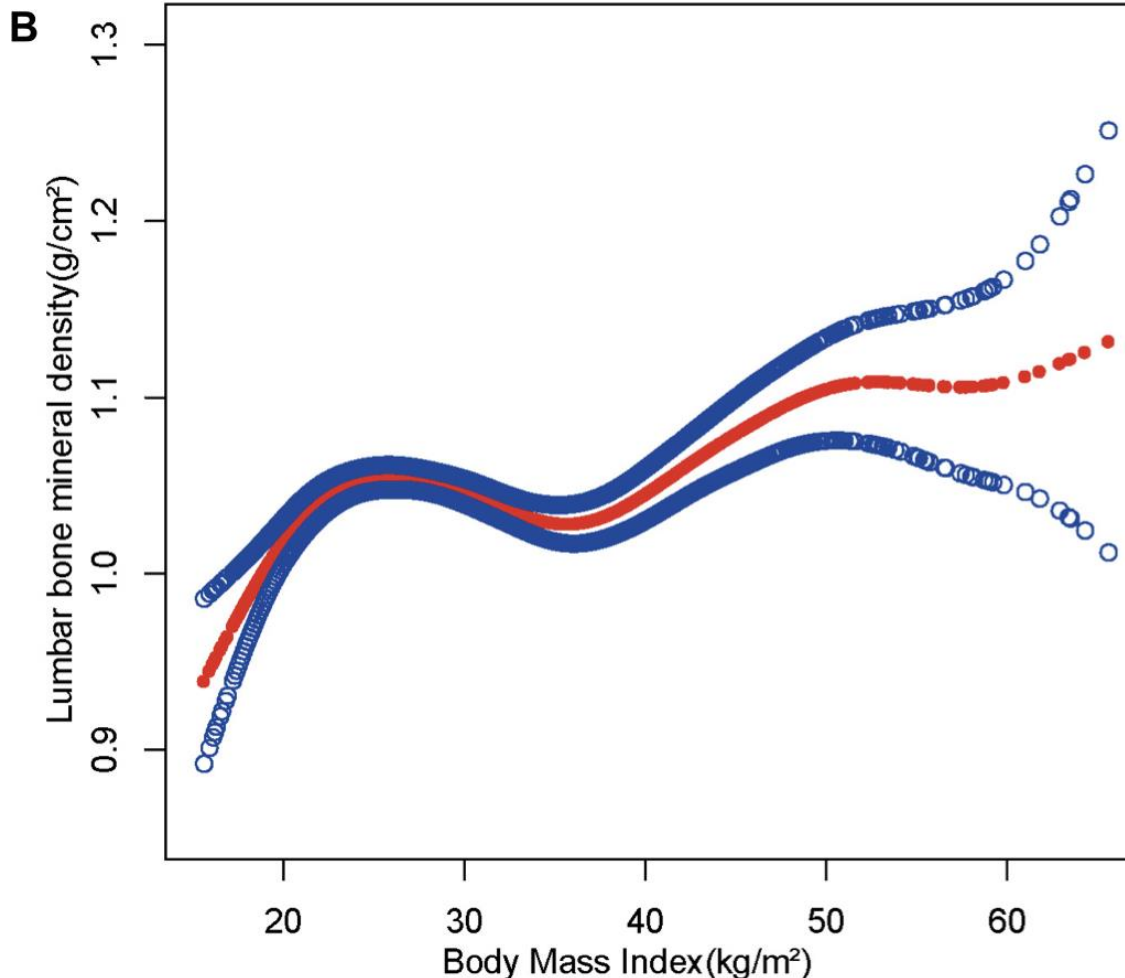
Valutazione del RISCHIO FRATTURATIVO



File not found

It may have been moved, edited, or deleted.

L'obesità era considerata OSTEOPROTETTIVA – Relazione BMI - BMD



BMD più ELEVATA per:

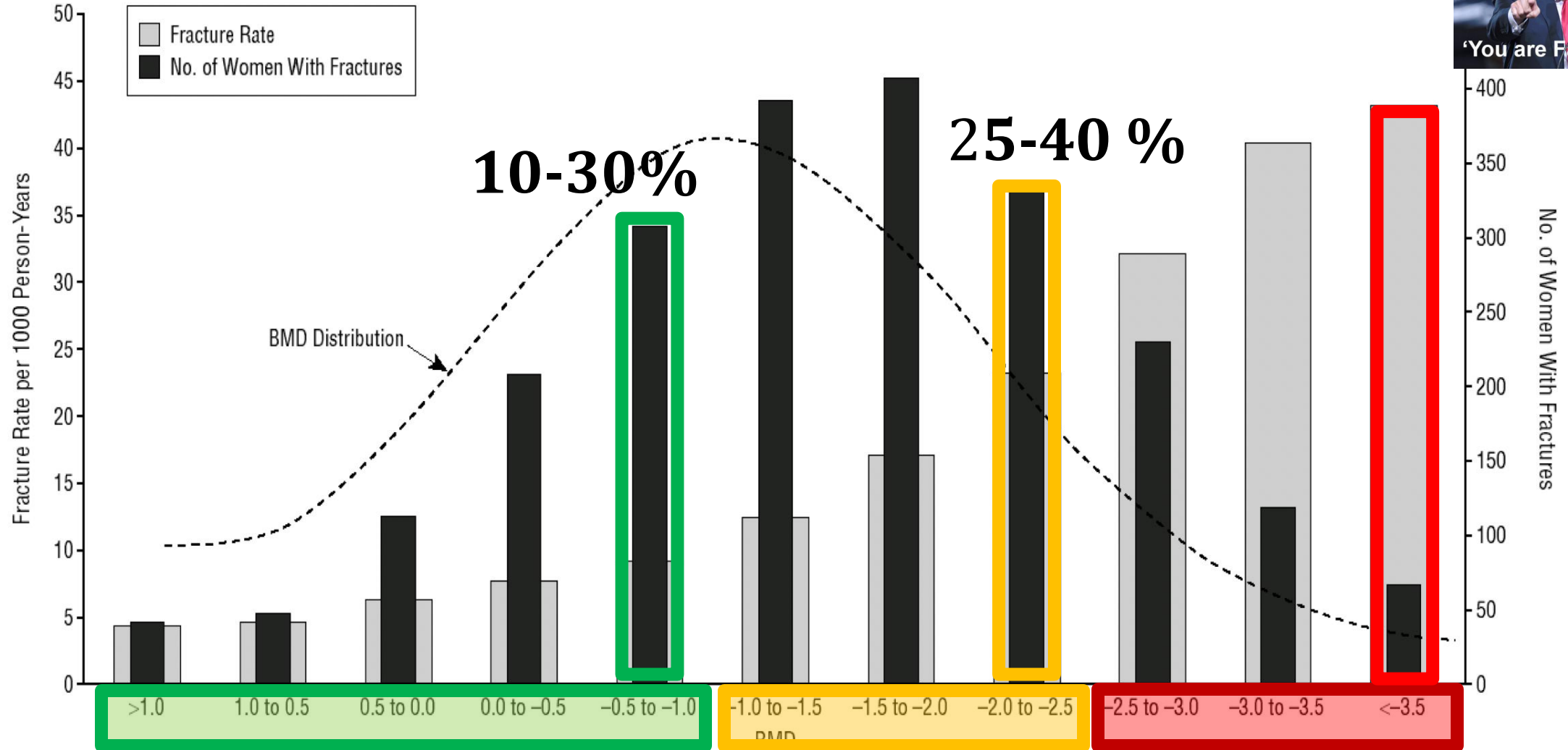
1

l'adattamento scheletrico al carico ponderale eccessivo

2

l'iperestrogenismo secondario all'attività aumentata dell'aromatasi

L' obesità è davvero osteoprotettiva?– Limite BMD



L' obesità è davvero osteoprotettiva?– Limite BMI



BMD	BMI, kg/m² r	Total Body Fat, % r	Trunk Fat, % r	Total Lean, % R
Spine	0.11	−0.29 ^a	−0.06	0.27 ^a
Total hip	0.10	−0.40 ^a	0.10	0.38 ^a
Femoral neck	0.21 ^a	−0.22 ^a	0.05	0.20 ^a
Trochanter	0.05	−0.42 ^a	0.07	0.40 ^a
Intertrochanter	0.16 ^b	−0.31 ^a	0.09	0.29 ^a
Whole body	0.22 ^a	−0.29 ^a	0.01	0.25 ^a
Whole-body BMC	0.13	−0.48 ^a	0.07	0.51 ^a

Abbreviation: BMC, bone mineral content.

^a $P < .01$.

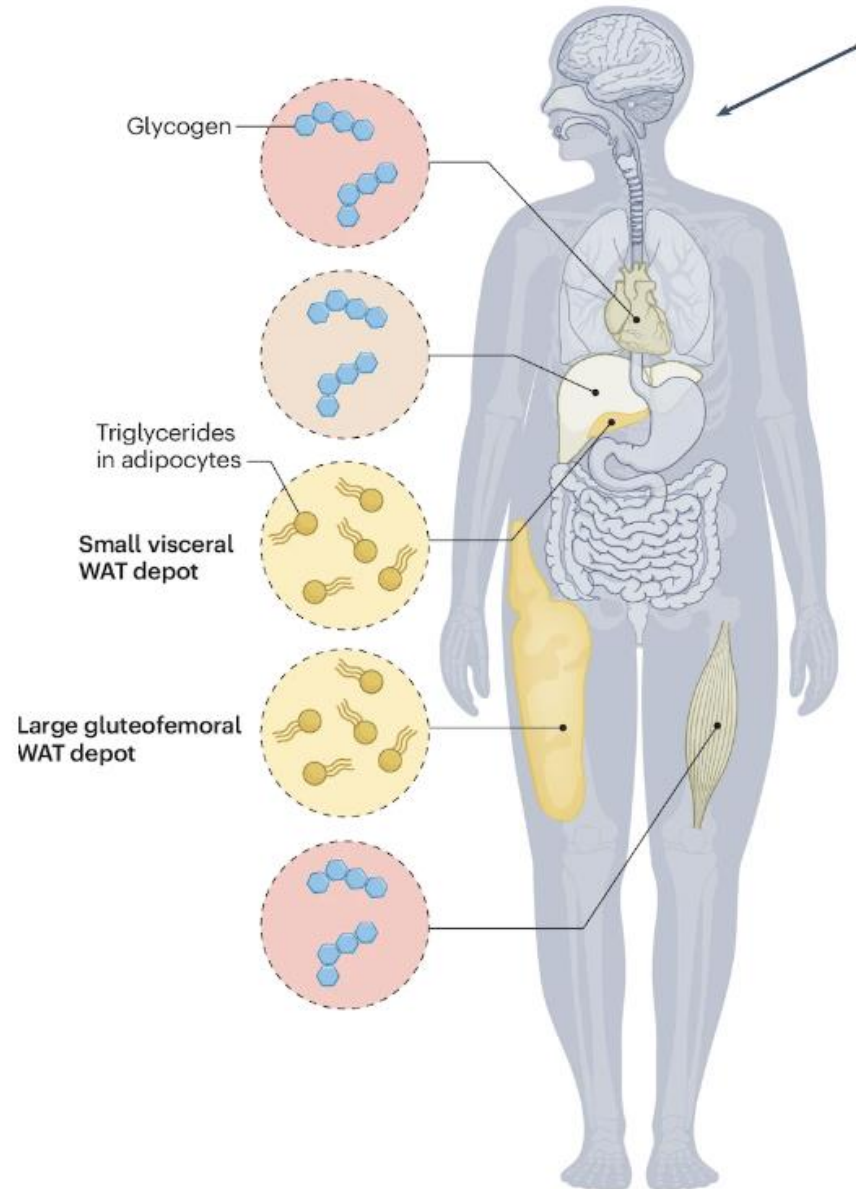
^b $P < .05$.

Agenda

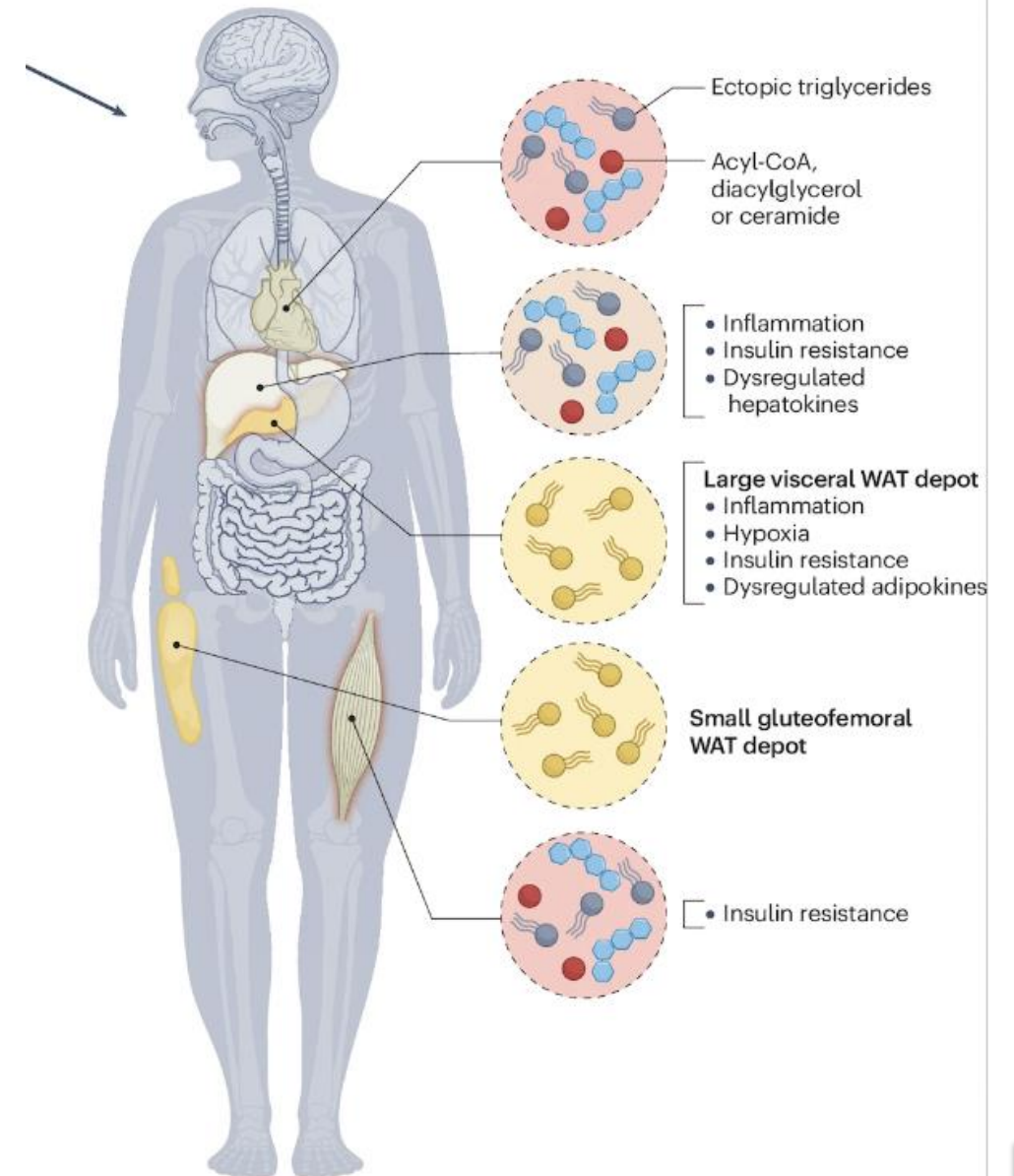


- **Fisiopatologia** della fragilità scheletrica indotta dall'obesità
- **Epidemiologia** della fragilità scheletrica indotta dall'obesità
- **Aspetti clinico-diagnostici** della fragilità scheletrica indotta dall'obesità
- **Trattamento** farmacologico e non

OBESITA' METABOLICAMENTE **HEALTHY (MHO)**

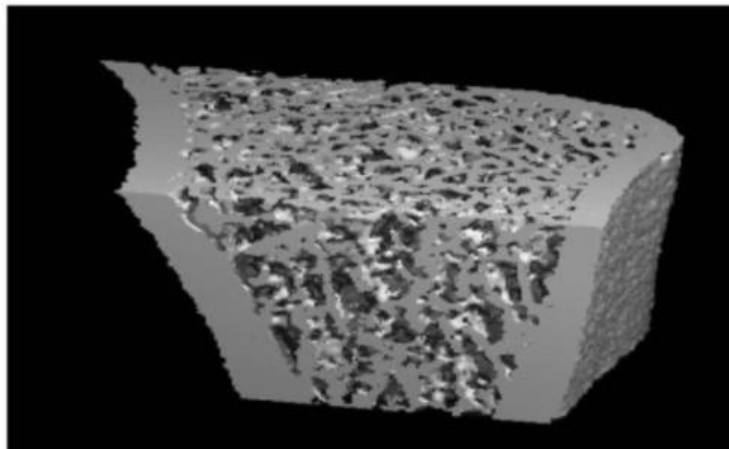
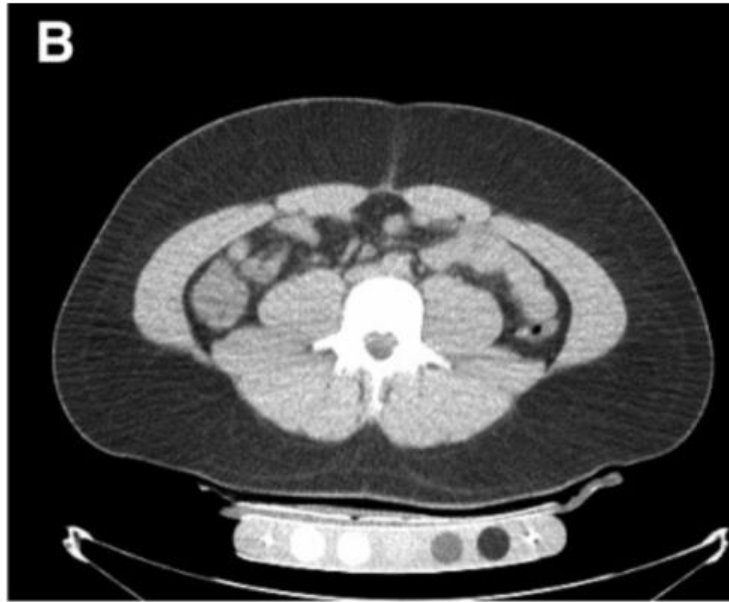


OBESITA' METABOLICAMENTE **UNHEALTHY (MUHO)**

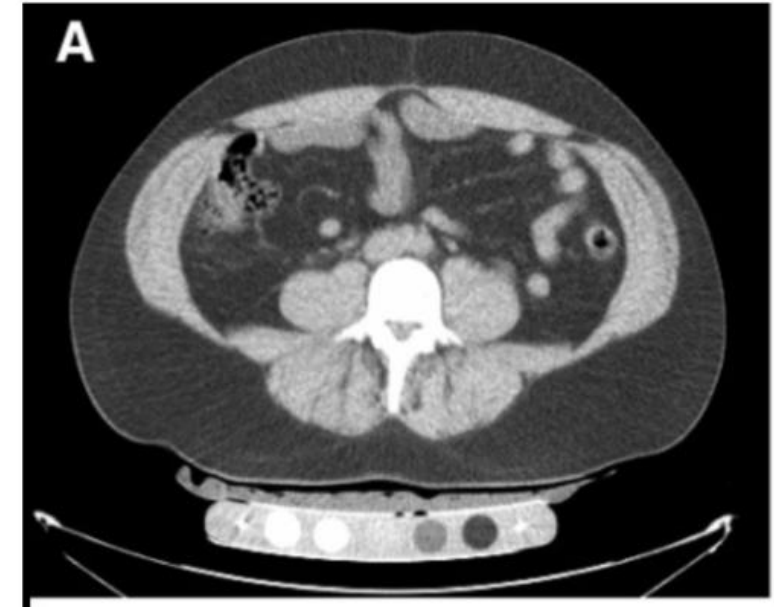


Effetti dell'obesità sull'osso

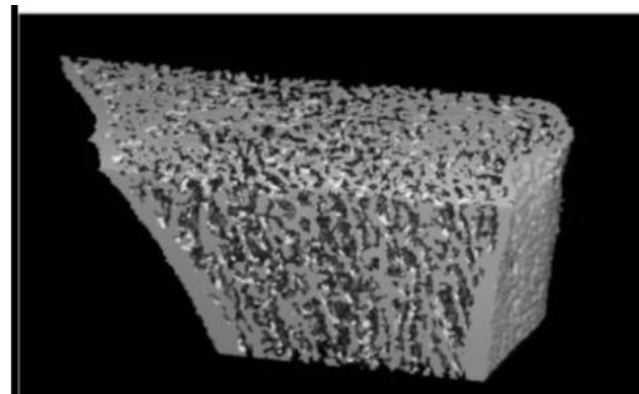
OBESITA' METABOLICAMENTE **HEALTHY**



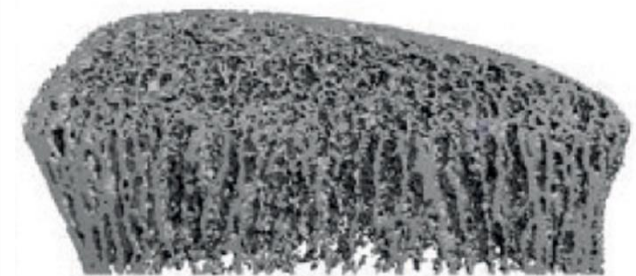
OBESITA' METABOLICAMENTE **UNHEALTHY**



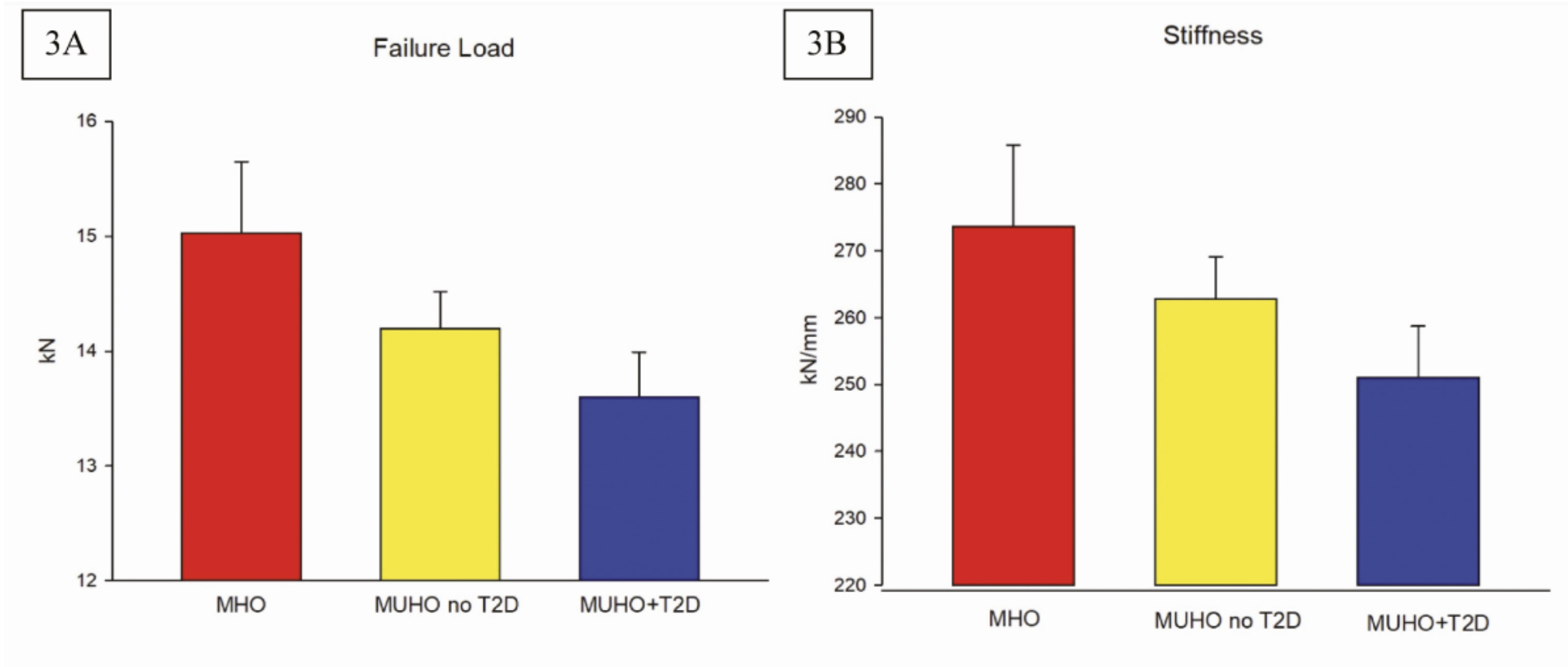
MUHO senza DMT2



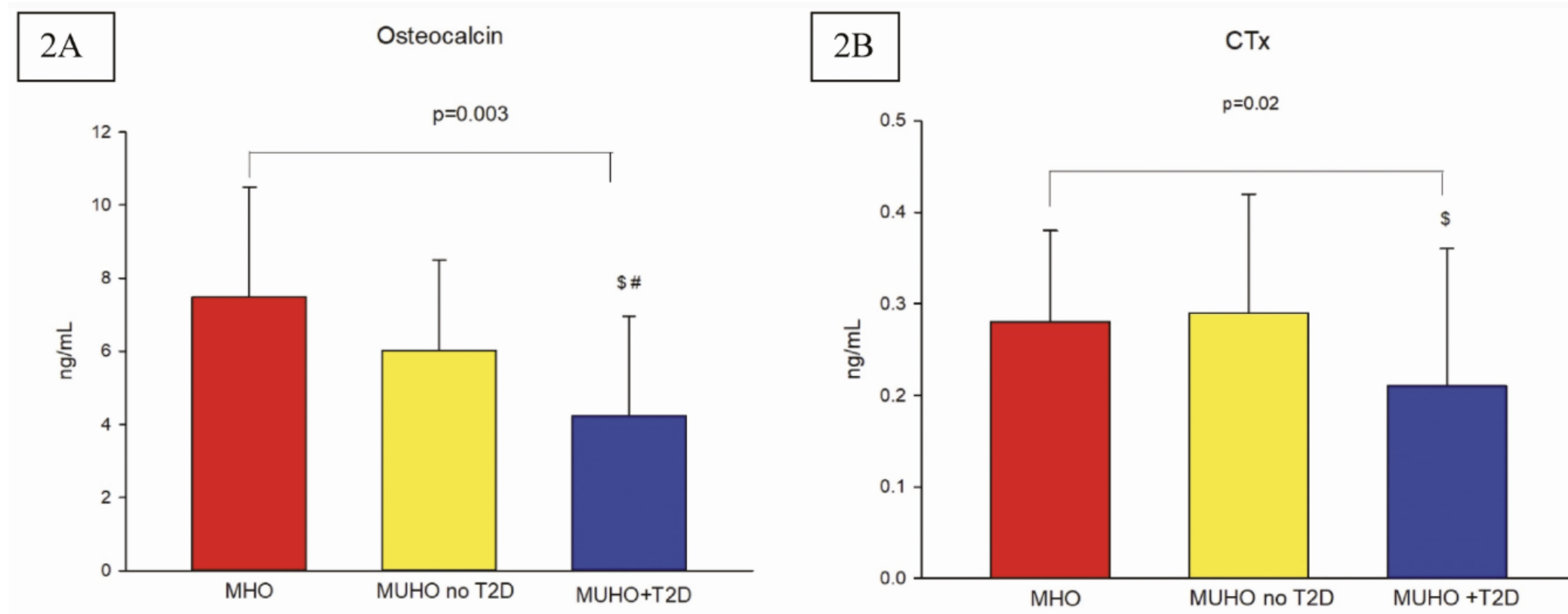
MUHO con DMT2



Fragilità scheletrica obesità indotta - Alterazione della struttura ossea



Fragilità scheletrica obesità indotta – Markers turn-over osseo

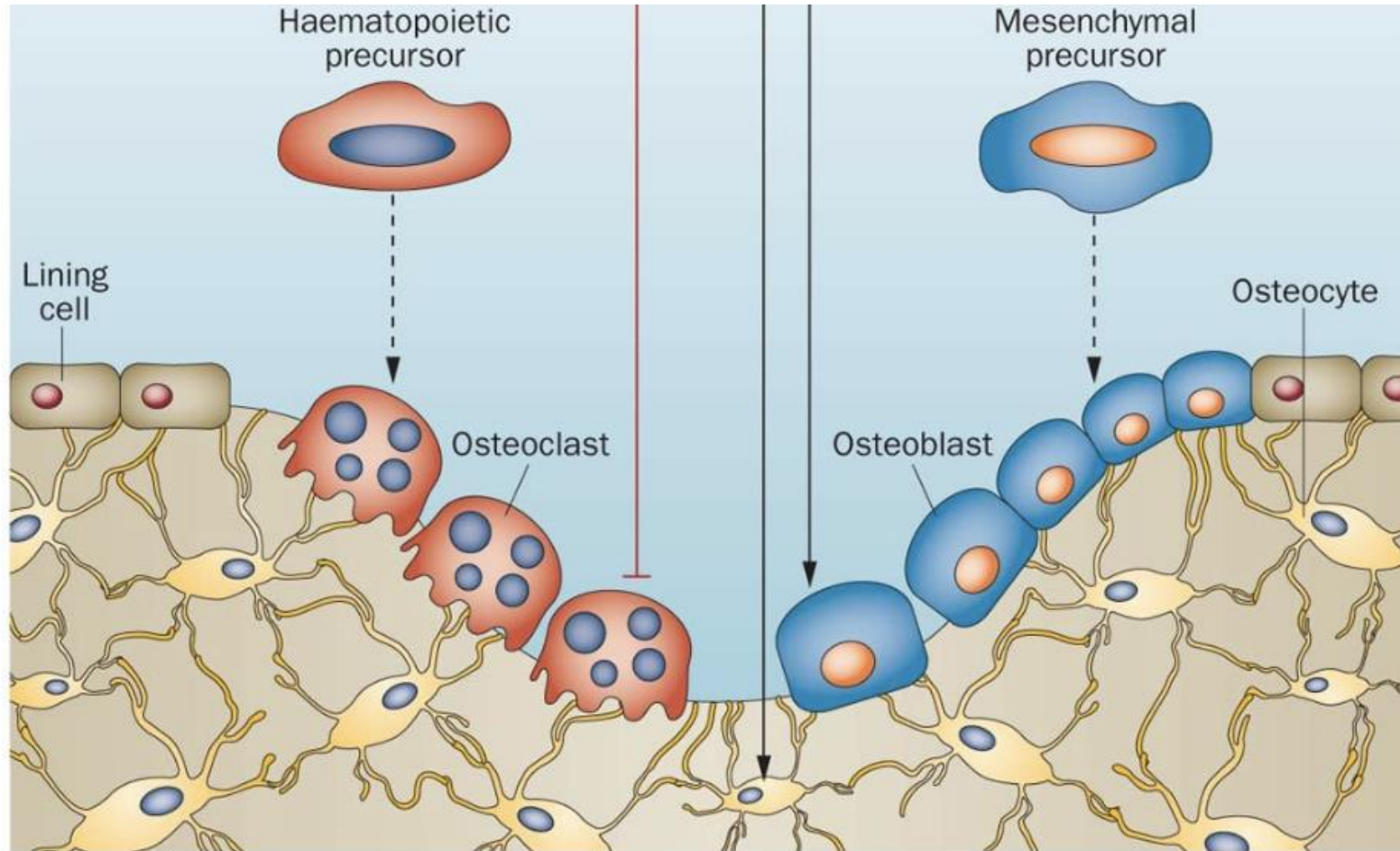


Effetti della **obesità “healthy”** sull'osso

1

ESTROGENI

Azione anabolica

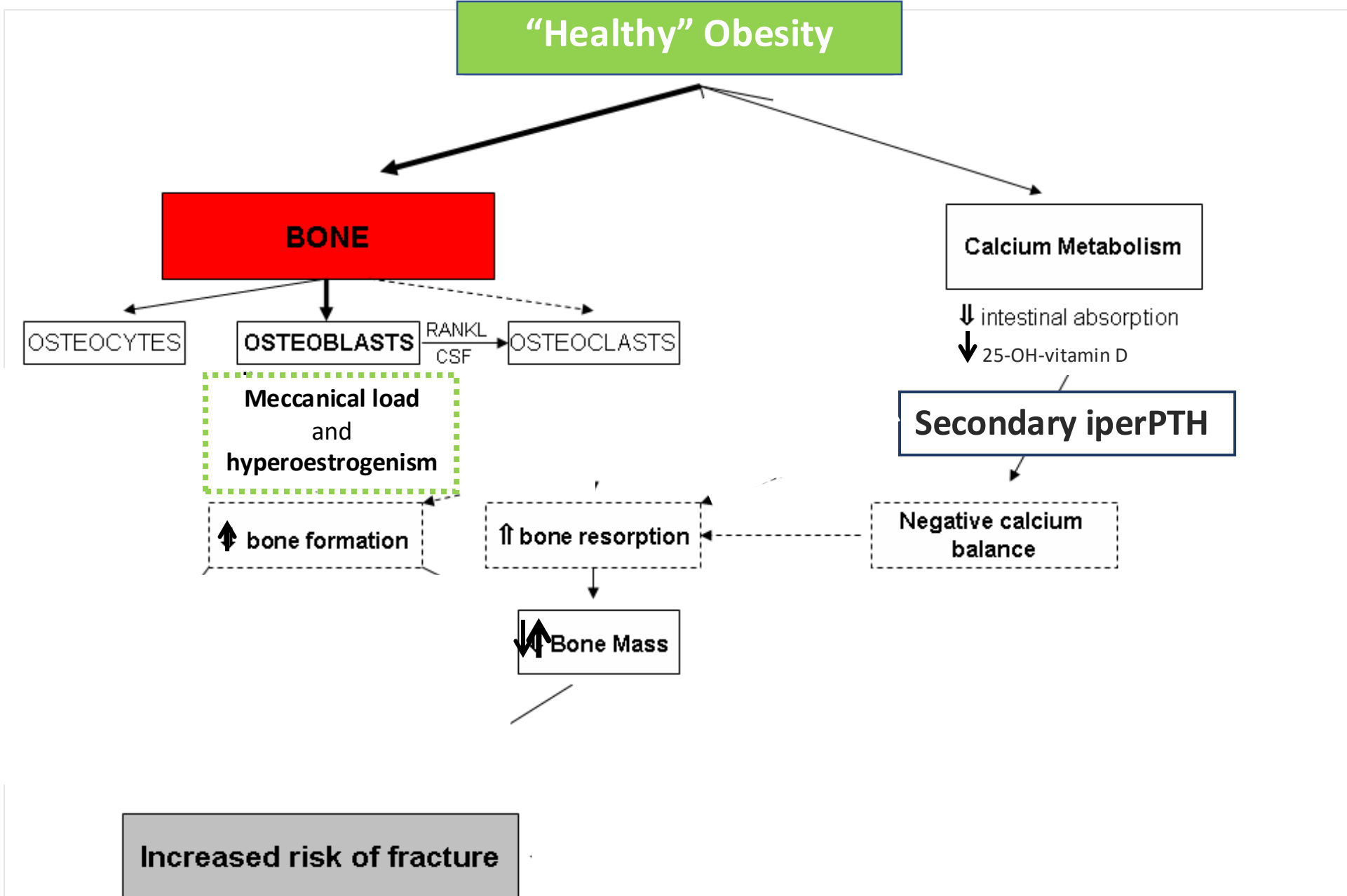


2

**IperPTH secondario
ad ipovitaminosi D
(< 12 ng/mL)**

Aumento
riassorbimento osseo

Effetti della **obesità “healthy”** sull’osso

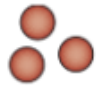


Effetti della **obesità “unhealthy”** sull'osso

ALTO TURN OVER SCHELETRICO

1 INFIAMMAZIONE CRONICA

IL-6, TNF - α ,
IL-1



4 ADIPOCHINE

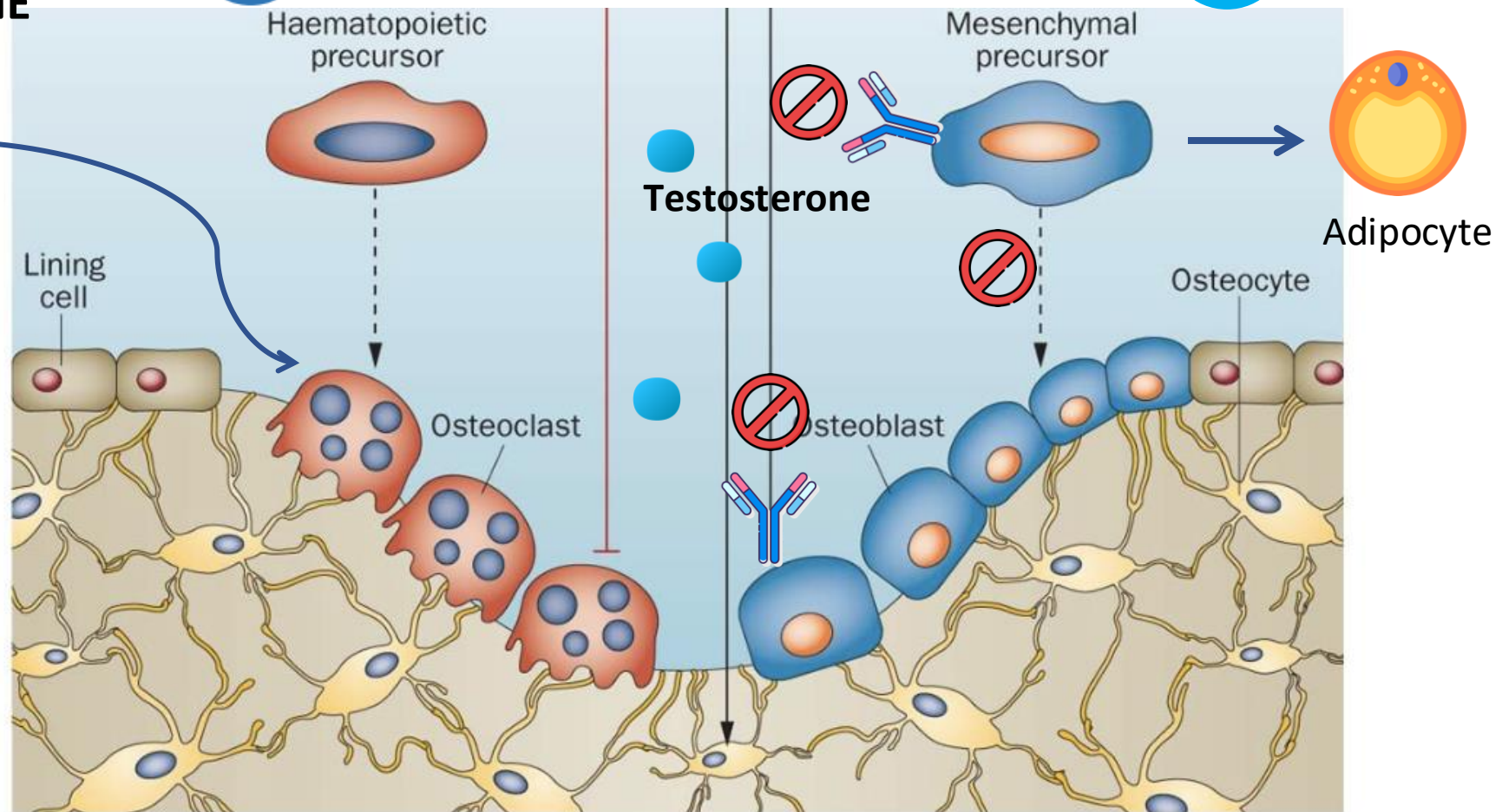
↑ Leptina
↓ Adiponectina

2

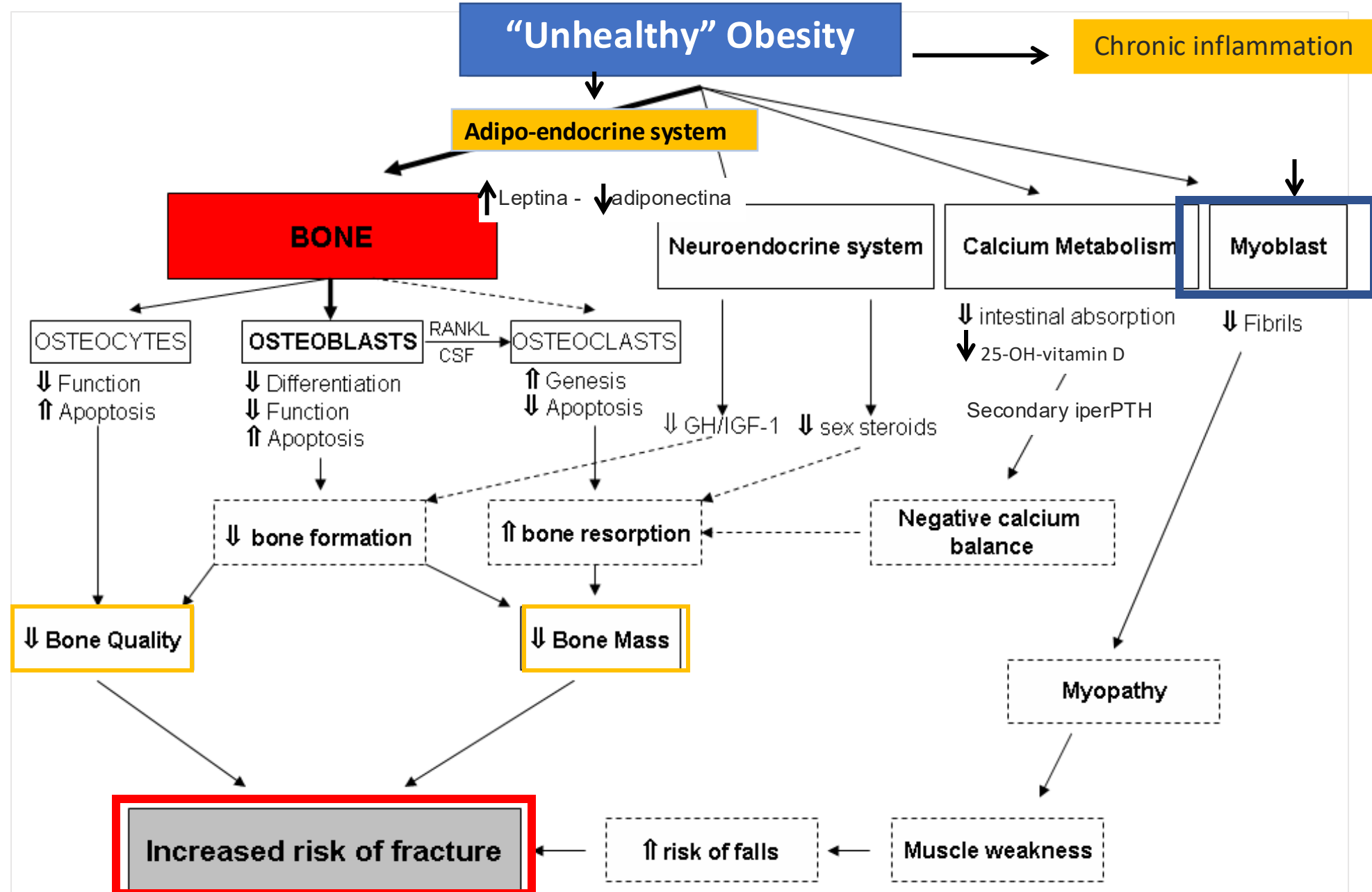
IPOGONADISMO FUNZIONALE

3

DEFICIT GH/IGF-1



Effetti della **obesità “unhealthy”** sull’osso



Effetti della **obesità “unhealthy” con DMT2** sull'osso

BASSO TURN OVER SCHELETRICO

1

IPERGLICEMIA SU OSTEOCITI

ridotta espressione di RANK-L

aumenta sclerostina

4

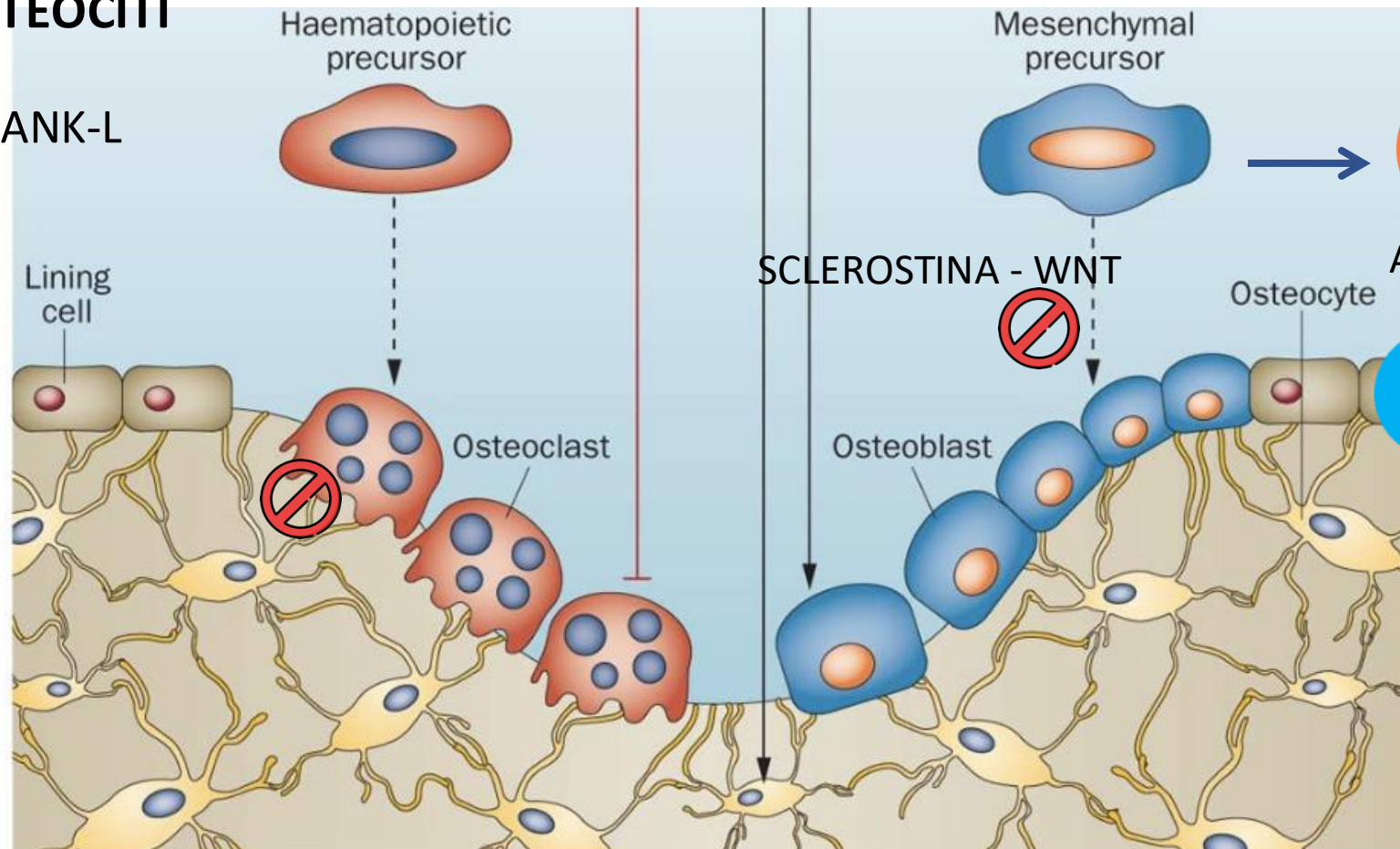
AGEs

Effetto diretto OB e OC

Alterazione struttura
collagene

2

IPERGLICEMIA SU PRECURSORI MESENCHIMALI



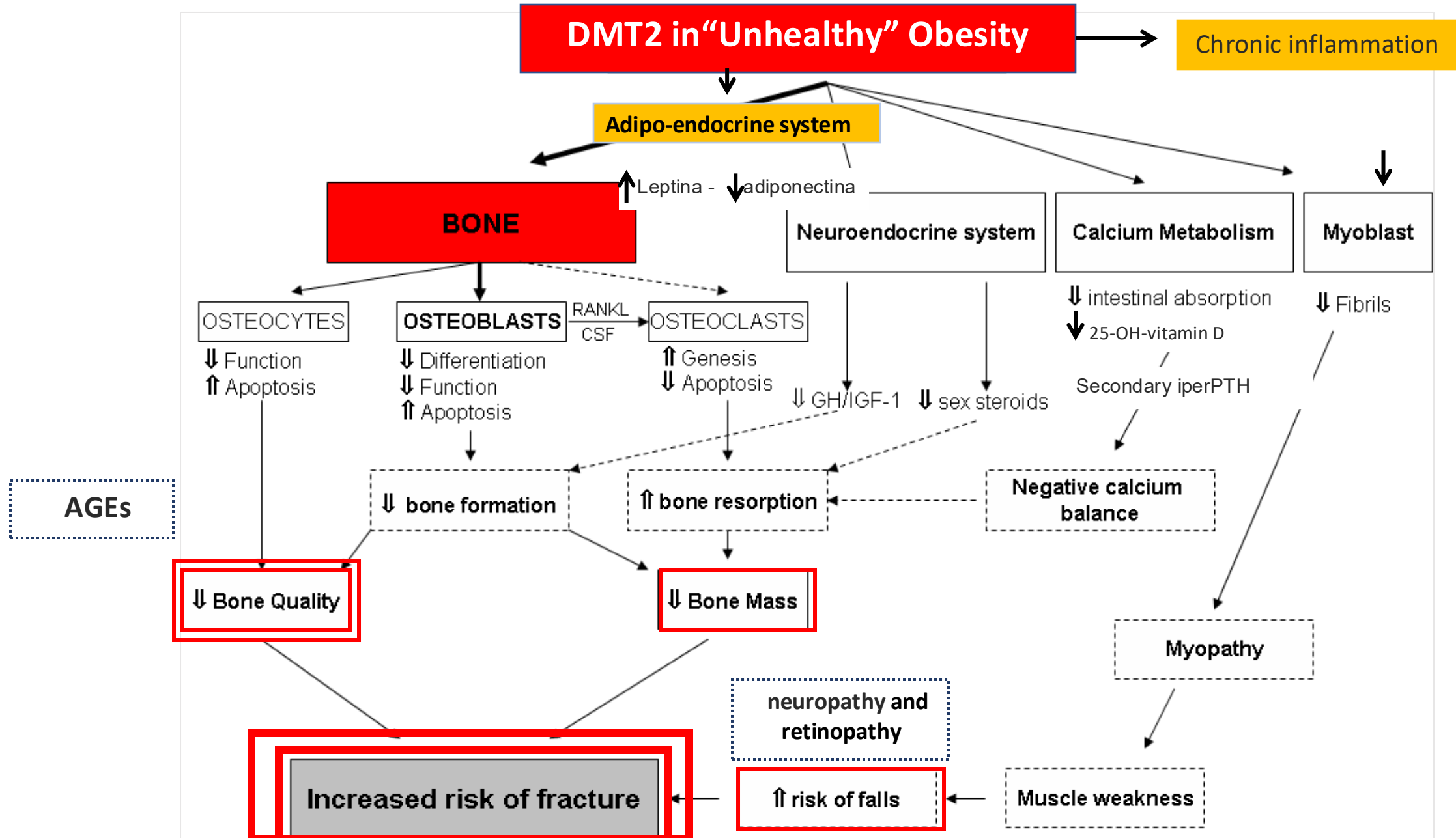
3

STRESS OSSIDATIVO

ridotta autofagia
osteoblasti

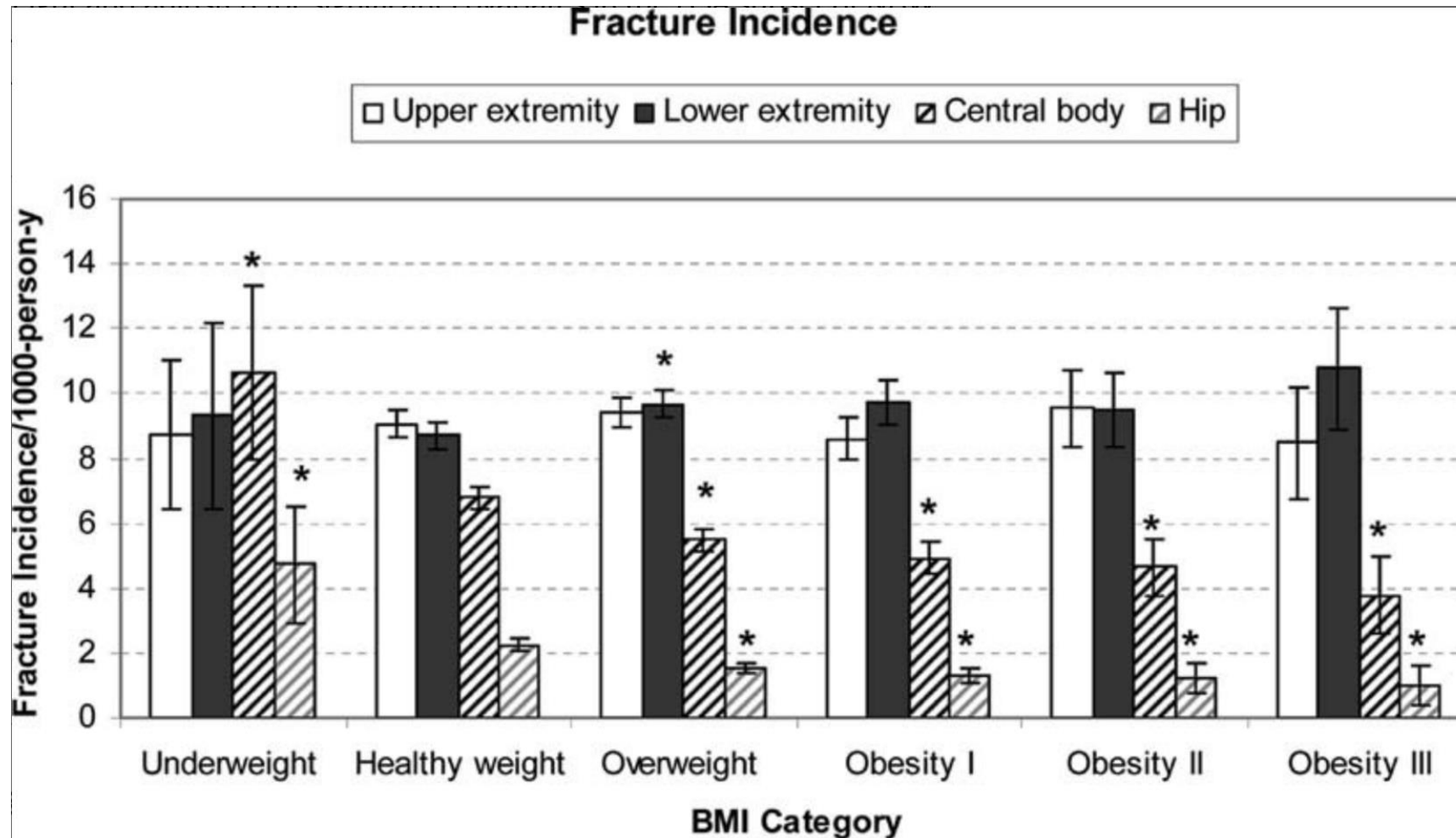
attivazione osteoclasti

Effetti del **DMT2** e obesità “unhealthy” sull’osso



Aspetti epidemiologici - fragilità scheletrica **MHO**

Rischio frattura **SITO-SPECIFICA**



Aspetti epidemiologici - fragilità scheletrica MUHO

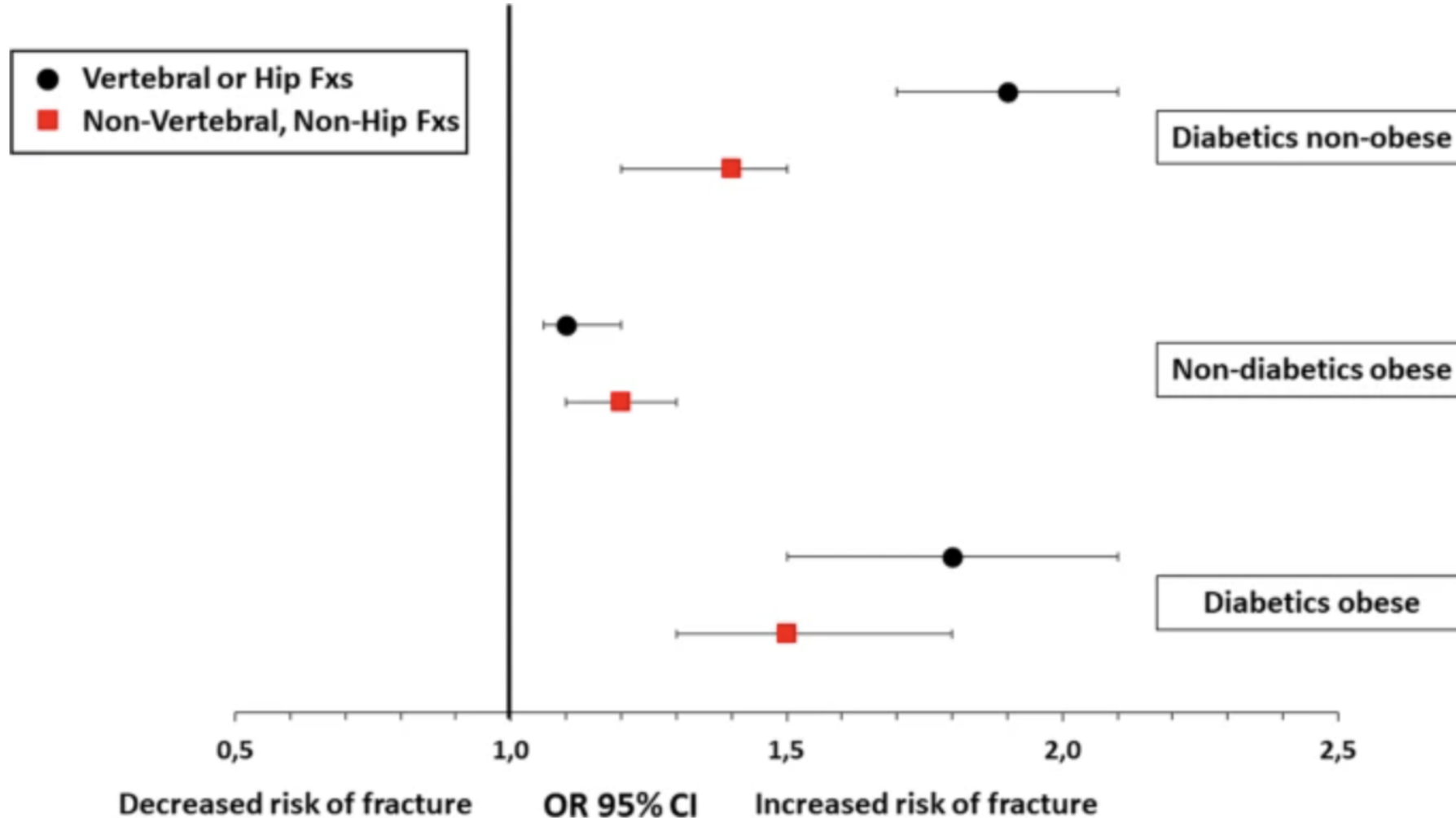
Fratture vertebrali



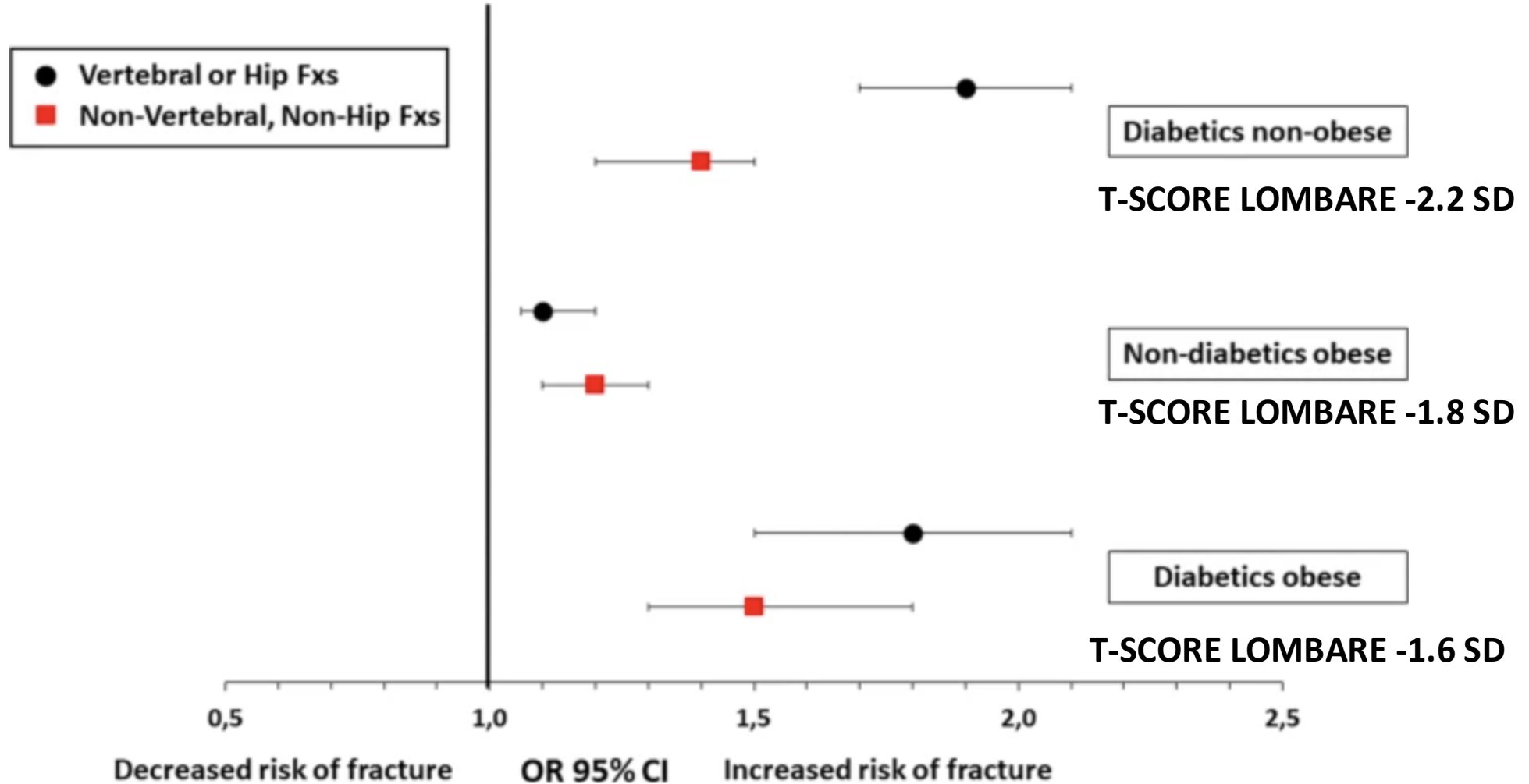
	Waist circumference (cm)						P for trend
	< 71.0	71.0-79.9	80.0-88.9	89.0-98.9	99.0-107.9	≥ 108.0	
Cases of VF, n	26	113	129	95	64	42	...
Person-years	38,287	120,383	137,370	81,275	58,819	32,485	...
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.0	1.32 (0.86-2.02)	1.24 (0.81-1.89)	1.47 (0.95-2.28)	1.37 (0.87-2.17)	1.72 (1.05-2.80)	0.03
Multivariate relative risk (95% CI) ^b	1.0	1.33 (0.87-2.04)	1.29 (0.85-1.98)	1.58 (1.02-2.46)	1.43 (0.90-2.29)	1.76 (1.06-2.92)	0.01
Multivariate relative risk + BMI (95% CI)	1.0	1.45 (0.94-2.23)	1.55 (1.00-2.42)	2.04 (1.28-3.25)	1.93 (1.17-3.19)	2.49 (1.44-4.33)	< 0.001

Aspetti epidemiologici - fragilità scheletrica **MUHO con DMT2**

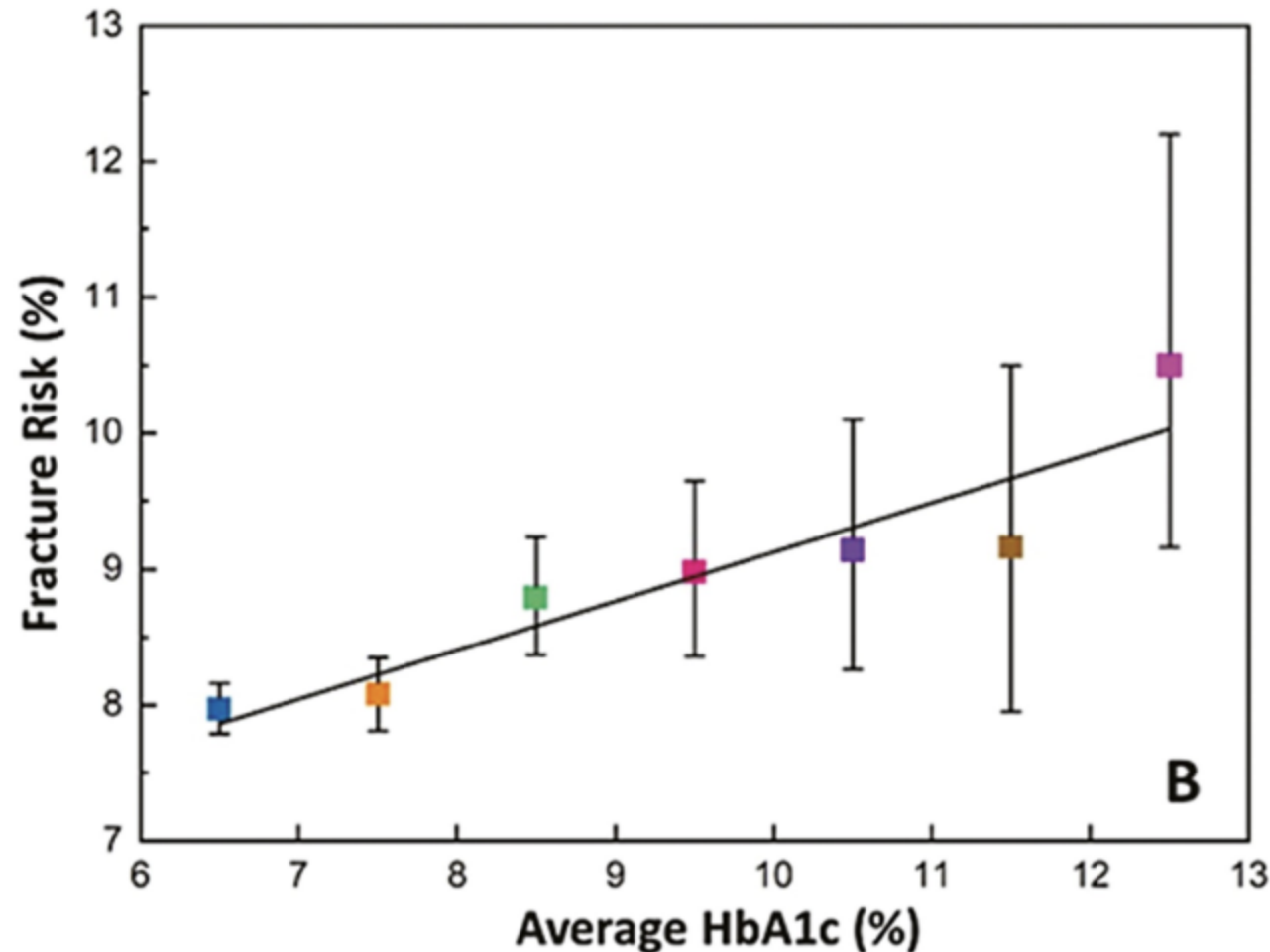
Rischio frattura **NON SITO-SPECIFICA**



Aspetti epidemiologici - fragilità scheletrica **MUHO con DMT2** **INDIPENDENTE DA BMD**



Aspetti epidemiologici - fragilità scheletrica **MUHO con DMT2** **DIPENDENTE DA COMPENSO GLICEMICO**

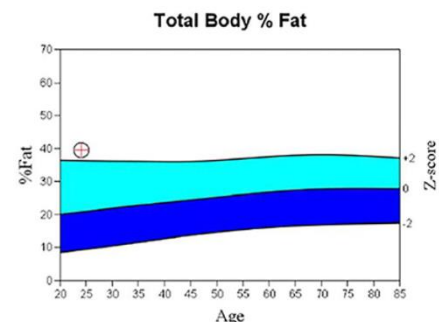


Aspetti clinico-diagnostici - Valutazione Obesità: Come?

DXA TOTAL BODY

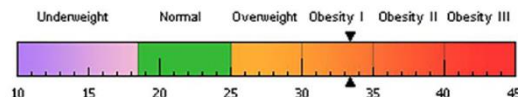


Fat Lean Bone



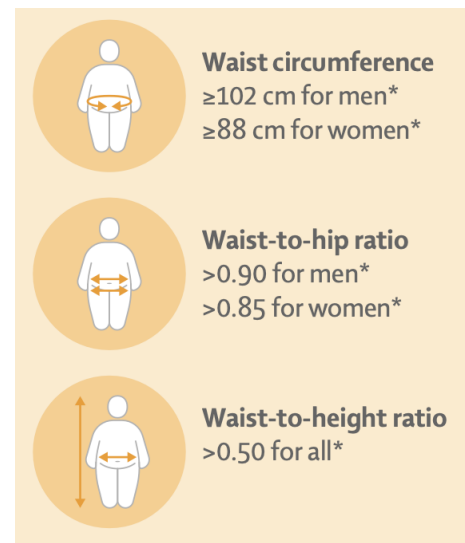
Source: NHANES Classic White Male.

World Health Organization Body Mass Index Classification
BMI = 33.5 WHO Classification Obesity I



BMI has some limitations and an actual diagnosis of overweight or obesity should be made by a health professional. Obesity is associated with heart disease, certain types of cancer, type 2 diabetes, and other health risks. The higher a person's BMI is above 25, the greater their weight-related risks.

BMI + PARAMETRI ANTROPOMETRICI



VALUTAZIONE METABOLICA e ANAMNESI



Aspetti clinico-diagnostici - Valutazione Osteo-Metabolica: A chi?

SETTING PREVENZIONE SECONDARIA:



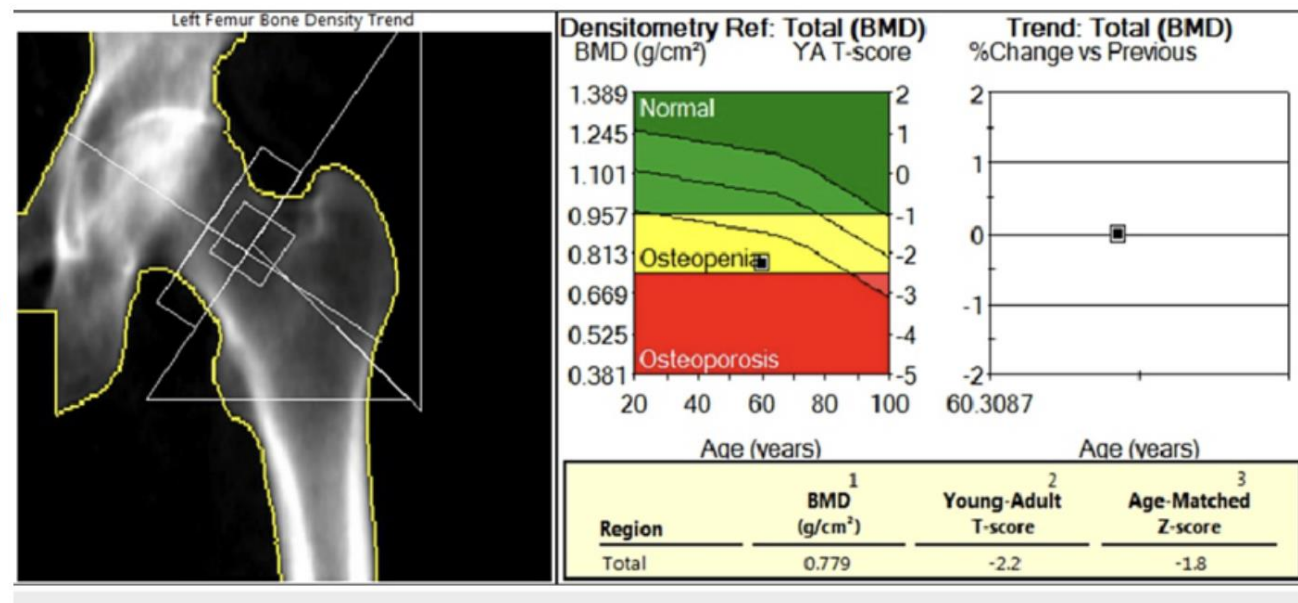
- pregresse fratture da fragilità

SETTING PREVENZIONE PRIMARIA:



- MHO e MUHO in base a **fattori di rischio specifici**
- **DMT2** da almeno 5 aa e/o scarso compenso cronico e/o con complicanze microvascolari e/o con farmaci associati ad alto rischio fratturativo
- candidati o sottoposti chirurgia bariatrica (rischio di malassorbimento) e/o a **farmaci per il calo ponderale (GLP-1 RA o GLP1/GIP) ?**

Aspetti clinico-diagnostici - Valutazione BMD: Pitfalls tecnici



La misurazione della BMD è:

- per **BMI > 35 Kg/m²** **MENO** accurata e precisa a causa dell'interferenza della massa grassa
- nel **DMT2** è da interpretare con un fattore di correzione: T-score + 0.5 SD



DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI nel DMT2
T-SCORE - 2 SD

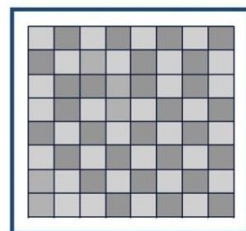
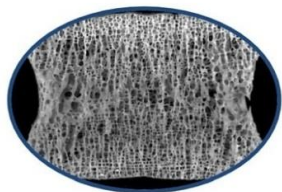
Aspetti clinico-diagnostici - Valutazione TBS: Pitfalls tecnici



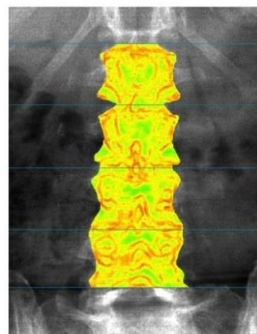
BMD= 0.972



Illustration of
Well-structured
trabecular bone



TBS= 1.459



BMD= 0.969

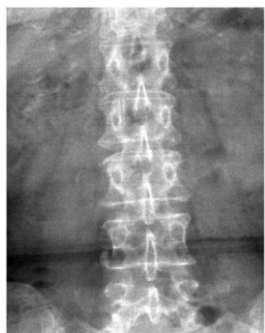
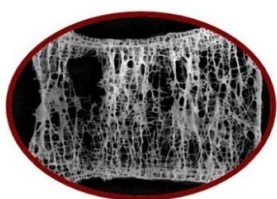
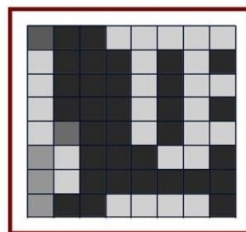


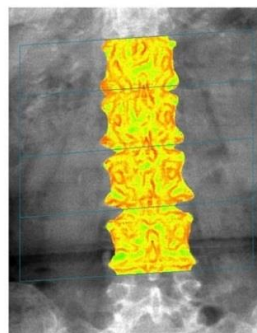
Illustration of
Altered
trabecular bone



Experimental
variogram



TBS= 1.243



La misurazione del TBS **NON** è valida per
BMI > 37 kg/m² a causa dell'interferenza
del tessuto adiposo.



Proposto **TBS corretto**
$$\text{TBS} + (\text{BMI} - 30) \times 0.00753$$

Aspetti clinico-diagnostici - Valutazione SCORE rischio fratturativo - Pitfalls



The screenshot shows the FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool interface. The header includes the FRAX logo and navigation links: Home, Calculation Tool, Paper Charts, and FAQ. The main section is titled 'Calculation Tool' and prompts the user to answer questions to calculate the ten-year probability of fracture with BMD. The form includes fields for Country (UK), Name/ID, and a link to 'About the risk factors'. The questionnaire consists of 12 items: 1. Age (65), 2. Sex (Female), 3. Weight (65 kg), 4. Height (165 cm), 5. Previous fracture (No), 6. Parent fractured hip (No), 7. Current smoking (No), 8. Glucocorticoids (No), 9. Rheumatoid arthritis (No), 10. Secondary osteoporosis (No), 11. Alcohol 3 or more units per day (No), and 12. Femoral neck BMD (T-Score: -2.5). A red box displays the results: BMI 23.9, The ten year probability of fracture (%) with BMD, Major osteoporotic 19, and Hip fracture 4.9. A 'View NOGG Guidance' link is also present.

FRAX e DeFRA possono **sottostimare il rischio** di frattura perchè la BMD è spesso normale/ elevata e:

– nell'**obesità** 1) NON stima il rischio di fratture periferiche; 2) NON considera % massa grassa

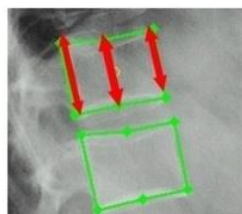
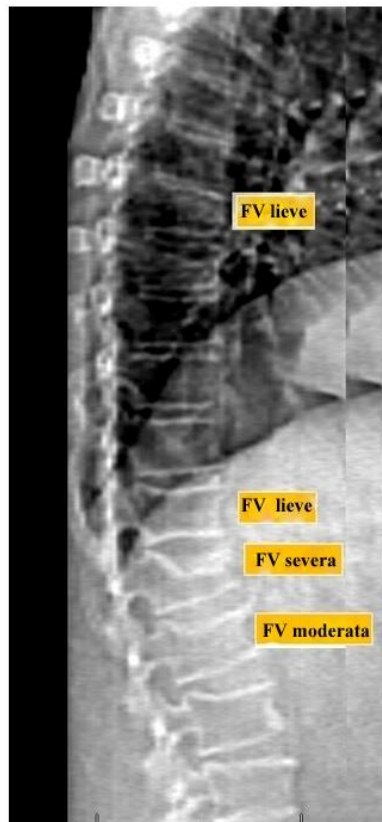
– nel **DMT2**: manca il DM tra le comorbidità da selezionare nell'algoritmo.



Utilizzare dei fattori correttivi nel DMT2

Es. considerare i pazienti come se fossero affetti da artrite reumatoide

Aspetti clinico-diagnostici - Morfometria vertebrale – in chi?



Nei pazienti obesi:



- 1) **CON fratture cliniche** (non solo fratture maggiori)
- 2) **SENZA** fratture cliniche MA con **fattori di rischio per fragilità scheletrica**:
 - con **DMT2 se**: lunga data, trattamento con insulina e/o pioglitazone, complicanze croniche del diabete, livelli persistenti di HbA1c > 8% per almeno un anno
 - sottoposti chirurgia bariatrica (rischio di malassorbimento) e/o a **farmaci per il calo ponderale (GLP-1 RA o GLP1/GIP)**

Trattamento – misure NON farmacologiche

Nei pazienti obesi con:



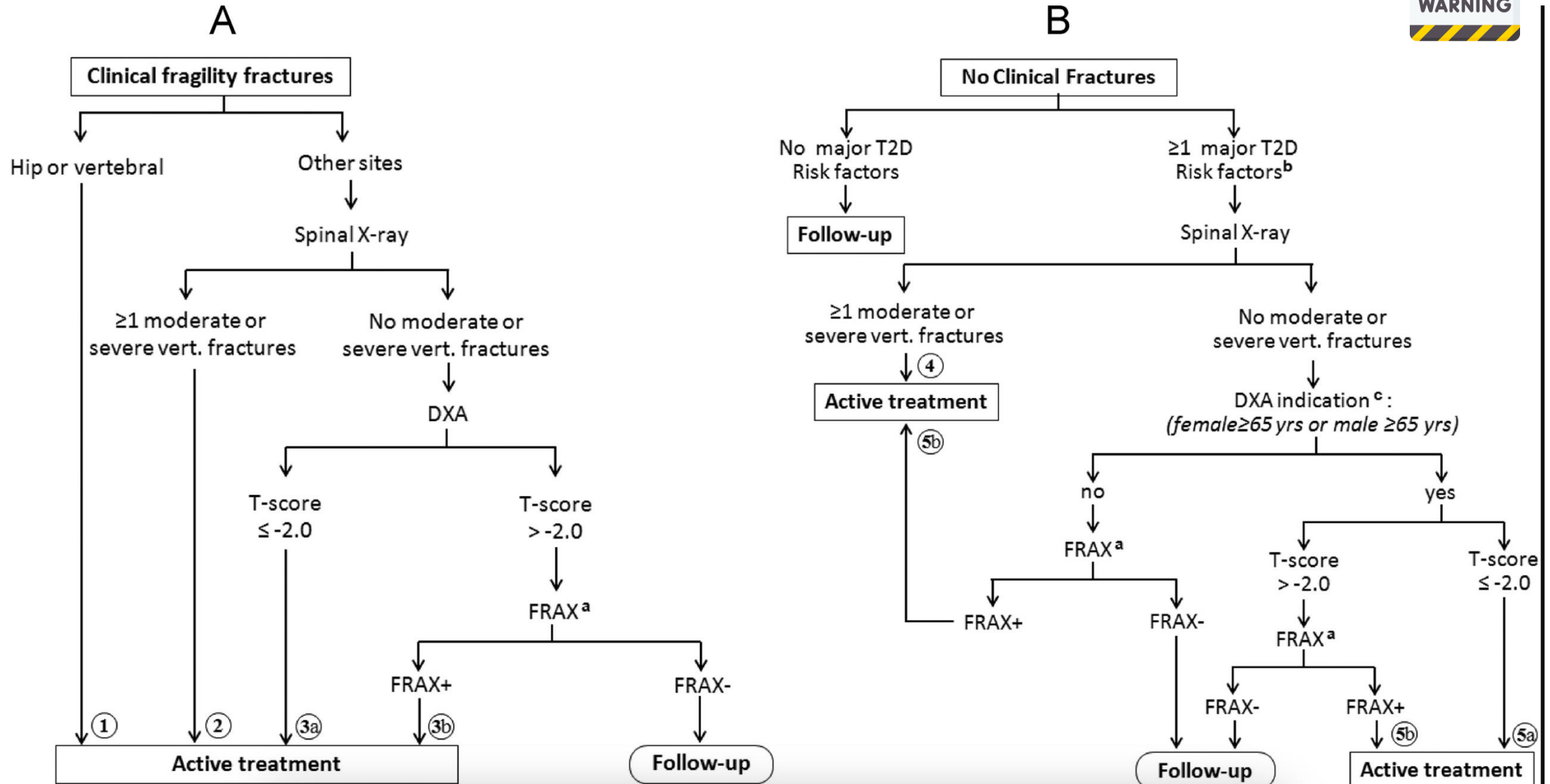
- **25-OH vit D < 20 ng/mL** raccomandata supplementazione di vitamina D: da 400-800 UI/die fino 4000 UI/die nei pazienti obesità severa o malassorbimento.
- **apporto alimentare insufficiente** (< 1000-1200 mg/die), oltre alla vitamina D è raccomandata l'integrazione di calcio.

Calo ponderale - IMPATTO NEGATIVO SU OSSO



- **DIETA:** calo ponderale del 10% determina perdita di BMD femorale precoce (entro 1 aa)
- **CHIRURGIA BARIATRICA - CALO PONDERALE + MALASSORBIMENTO E MODIFICHE ENDOCRINO-METABOLICHE >> rischio di frattura molto elevato** nei PRIMI 2 anni e la perdita di massa ossea continua anche dopo stabilizzazione del calo ponderale
- **GLP-1 RA E GIP/GLP-1 (?)**

Trattamento farmacologico– **chi trattare?**



Trattamento farmacologico – quali farmaci usare?

1

PROFILO FRAGILITA' SCHELETRICA del PAZIENTE

TERAPIE ANABOLICHE

Pregresse neoplasie
IperPTH primitivo

Pregressi infarti o ictus

Evitare
Teriparatide

Evitare
Romosozumab

2

EFFICACIA FARMACO

3

PROFILO SICUREZZA FARMACO

Terapie anti-riassorbitive

Rischio di infezioni a partenza dal cavo orale

Reflusso gastro-esofageo

Fibrillazione atriale

Insufficienza renale con eGFR <40 ml/min/1.72 m²

Infezioni ricorrenti

Malassorbimento

Valutazione odontoiatrica

Evitare BPs orali.

Precauzione con zoledronato

Evitare zoledronato
Prudenza con BPs per os
Preferire Denosumab

Precauzione con denosumab

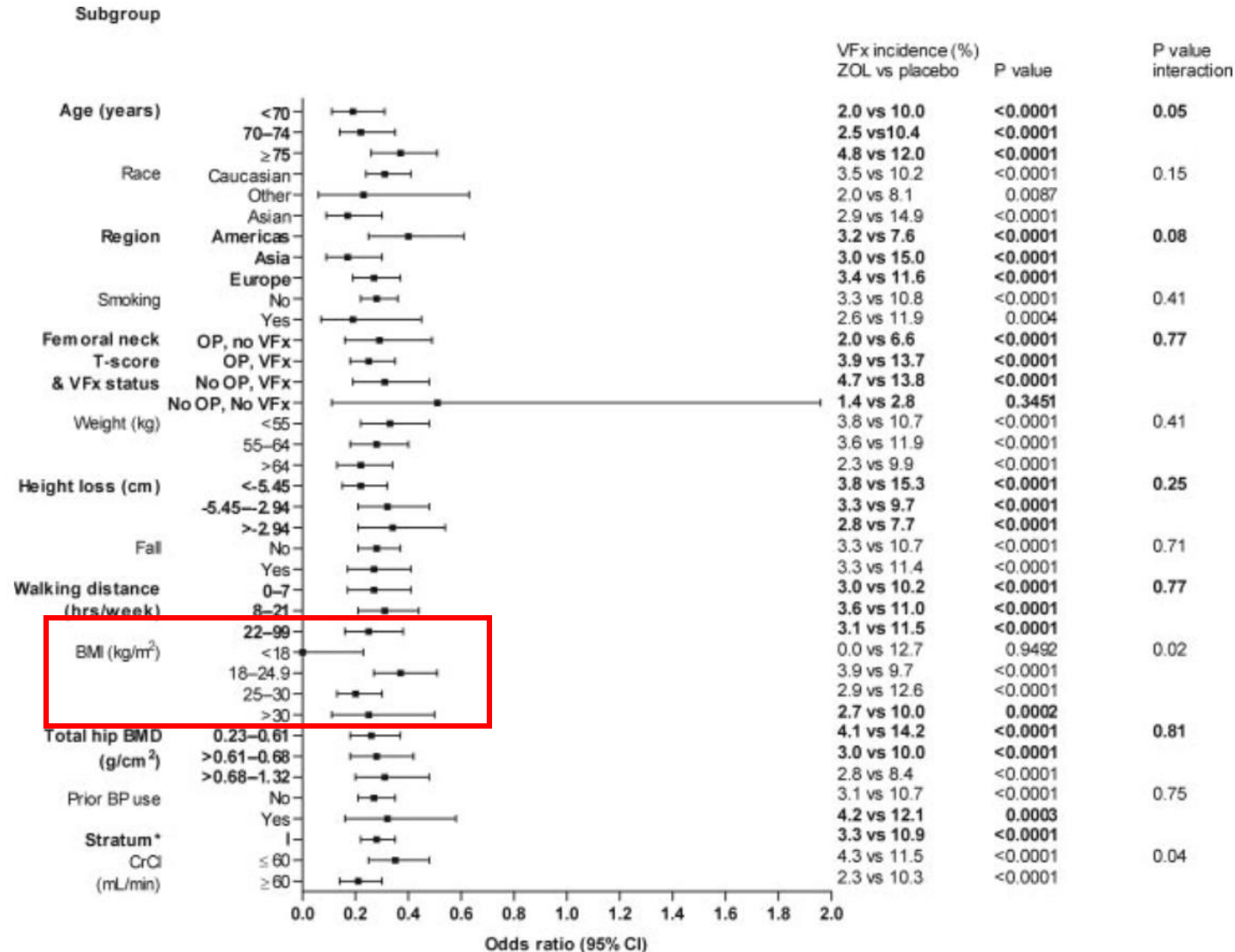
Attenzione a ipocalcemia con denosumab

Preferire i BPs orali rispetto a denosumab o Zoledronato

BPs: bisfosfonati

Trattamento farmacologico – quali farmaci usare?

Efficacia



HORIZON PFT trial

Acido zoledronico 5 mg ev/aa vs placebo

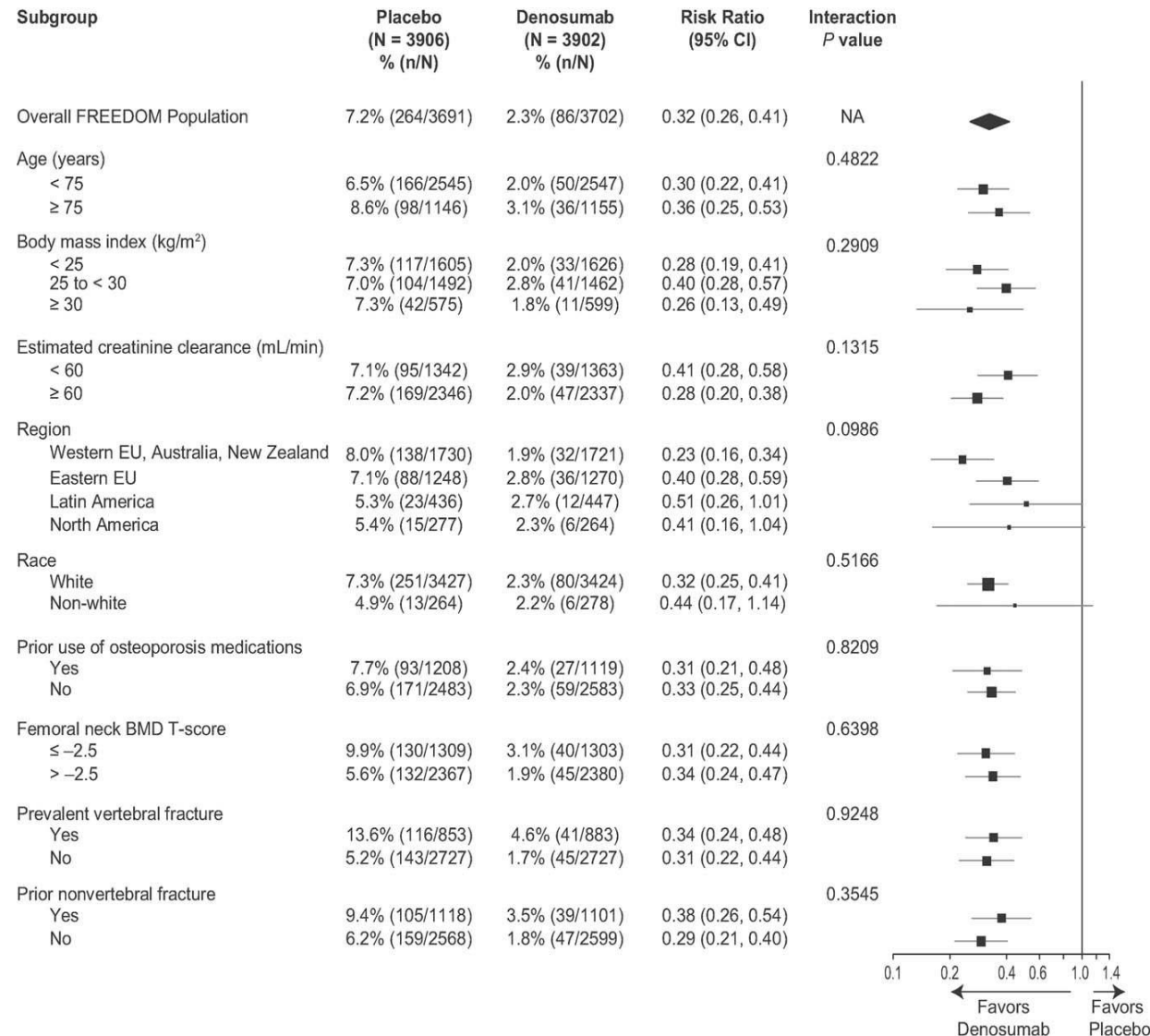
Follow-up 3 aa

Riduzione rischio fratture vertebrali (e non vertebrali) in tutte le categorie di BMI

BMI > 30 kg/m²: Effetto **predittivo** di efficacia ANTIFRATTURATIVA

Trattamento farmacologico – quali farmaci usare?

Efficacia



FREEDOM

DENOSUMAB 60 MG SC
SEMESTRALE vs placebo

Follow-up 3 aa

Riduzione rischio fratture
vertebrali INDIPENDENTE dal
BMI

Conclusioni

- La **fragilità scheletrica** è emersa recentemente come una **complicanza dell'obesità**
- I pazienti obesi hanno un **elevato rischio di frattura** anche in **presenza di una BMD normale o elevata**, ad indicare un'**alterata qualità dell'osso**
- Ad obesità metabolicamente differenti corrispondono quadri di osteopatia diversi, ognuno con specifico rischio fratturativo
- La valutazione osteo-metabolica in questi pazienti presenta diverse difficoltà tecniche e pitfalls diagnostici
- Considerando il rapido aumento dell'obesità e la prevalenza della fragilità scheletrica in questo contesto, è necessario iniziare ad pensare di sottoporre a valutazione osteo-metabolica i pazienti maggiormente a rischio di fragilità scheletrica

Grazie per l'attenzione!!!