

Novos conceitos em diabetes e metabolismo ósseo

Authors

Carolina A. Moreira ^{1,2}

Fellype C. Barreto ³

David W. Dempster ⁴

¹ Universidade Federal do Paraná. Departamento de Clínica Médica e Serviço de Endocrinologia.

² Fundação Pró Renal Brasil.

³ Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

⁴ Columbia University.

RESUMOS

O *diabetes mellitus* é uma desordem metabólica crônica cuja prevalência tem aumentado no mundo todo ao longo das últimas décadas. Além de suas complicações mais reconhecidas, como a doença macrovascular, retinopatia, nefropatia e neuropatia, as alterações ósseas relacionadas ao diabetes têm ganhado um crescente interesse. Os pacientes diabéticos são mais suscetíveis a fraturas do que a população geral e à doença de baixa remodelação entre os pacientes com doença renal crônica. Nesta revisão, iremos discutir a relação entre diabetes e o tecido ósseo, assim como a patogênese da fragilidade óssea no diabetes tipo 2.

Palavras-chave: *diabetes mellitus*; fragilidade óssea; insuficiência renal crônica.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM), em especial a tipo 2, é uma doença metabólica crônica comum em todo o mundo. Sua prevalência tem aumentado juntamente com o aumento da obesidade resultante de mudanças de estilo de vida na modernidade. Os doentes com diabetes tipo 2 (DM2) estão em risco significativo para desenvolverem bem-conhecidas complicações diabéticas, incluindo a doença macrovascular, retinopatia, nefropatia e neuropatia. No entanto, recentemente, mais uma complicação tem sido associada à DM, um risco aumentado de fraturas por fragilidade que parece ser independente da densidade mineral óssea (DMO).^{1,2} De fato, os pacientes com DM2 têm, em geral, DMO normal, implicando anormalidades na força e/ou microarquitetura dos ossos.³ A este respeito, um estudo usando tomografia

computadorizada periférica quantitativa de alta resolução (HRpQCT) demonstrou um aumento da porosidade cortical óssea associada à DM2.⁴ Além disso, um grande estudo usando o escore de osso trabecular (TBS), que é um parâmetro de textura que avalia as variações em nível de pixels cinza na densidade óssea da coluna, demonstrou baixo TBS na coluna vertebral lombar - associado a uma pior estrutura óssea.⁵ Considerados em conjunto, parece que a microarquitetura, incluindo osso trabecular e cortical estão prejudicados na DM2, e podem contribuir para a fragilidade óssea. Além dessa arquitetura distorcida, uma diminuição na formação e volume ósseos e na taxa de renovação óssea demonstrada por análise histomorfométrica de osso, que pode desempenhar um papel no aumento do risco de fraturas por fragilidade óssea observado na DM2.⁶

O objetivo desta revisão é discutir a relação entre diabetes e osso, bem como a patogênese da fragilidade óssea na DM2.

EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES TIPO 2 E FRATURAS

Há evidência convincente de que idosos com diabetes tipo 2 têm um risco elevado para todas as fraturas clínicas, particularmente em populações de afro-americanos e latinos. A este respeito, uma meta-análise demonstrou um risco relativo (RR) de fratura de 1,2 (IC de 95% 1,0 a 1,5) em pacientes com DM2.⁷ Uma duração prolongada da diabetes parece aumentar o risco de fratura; no entanto, DM2 recém-diagnosticada está associada a um risco significativamente aumentado de qualquer fratura (coeficiente de risco,

Submitted on: 10/05/2015.

Approved on: 10/05/2015.

Correspondence to:

Carolina A. Moreira.
Fundação Pró-Renal Brasil -
Laboratório PR.O. - Divisão de
histomorfometria óssea.
Av. Vicente Machado, nº 2190,
Batel, Curitiba, PR, Brasil.
CEP: 80440-020
E-mail: carolina.aguiar.moreira@
gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150077

IC: 95%: 1,36, 1,32-1,40), bem como para fraturas de quadril, coluna, punho/mão, antebraço e braço/ombro. Além disso, o controle da diabetes também influencia a fragilidade óssea, como mostrou uma recente meta-análise indicando que o controle glicêmico inadequado contribui para o aumento do risco de fratura. No entanto, a redução agressiva da A1C não parece ser eficaz na prevenção de fraturas.

Acredita-se que o aumento do risco de fratura na DM2 seja devido tanto a um aumento da frequência de quedas quanto à resistência óssea reduzida. O aumento da frequência de quedas é principalmente um resultado de complicações da doença, tais como a retinopatia e a polineuropatia.

A PATOGÊNESE DAS ALTERAÇÕES ÓSSEAS NA DIABETES

HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia afeta o esqueleto em ambos os níveis da matriz óssea celular e extracelular. Estudos *in vitro* têm demonstrado que elevados níveis de glicose aumentam a diferenciação/fusão de osteoclastos, resultando em um ambiente de maior reabsorção.⁸ A nível tecidual, a hiperglicemia afeta a matriz óssea orgânica através do acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que levam à menor resistência óssea.⁹ Com efeito, a contribuição dos AGEs para o desenvolvimento e progressão das complicações da diabetes está bem demonstrada na literatura.¹⁰ Em geral, os efeitos patológicos dos AGEs estão relacionados à capacidade destes compostos em modificar as propriedades funcionais e químicas de várias estruturas biológicas. Em todos os tecidos, os AGEs geram radicais livres e promovem o estresse oxidativo e a expressão aumentada de mediadores da inflamação.¹¹ Existem vários receptores de AGEs ou proteínas ligantes de AGE; porém o receptor RAGE é provavelmente o melhor caracterizado.¹² Há evidências de envolvimento de RAGE no desenvolvimento de macro e micro angiopatia diabética.¹³

O acúmulo de AGEs no esqueleto ósseo faz com que os ossos fiquem mais frágeis, com reduzida resistência e, portanto, com menos capacidade de se deformar antes de fraturar. O AGE mais estudado é a pentosidina, cujas concentrações nos ossos cortical e trabecular estão negativamente associadas à resistência óssea.¹⁴ Pacientes com fraturas possuem

mais elevadas concentrações de pentosidina do que os controles sem fraturas.¹⁵ Foi demonstrado *in vitro* que a incubação de osteoblastos em pentosidina causou uma redução significativa na fosfatase alcalina, colágeno1 α 1, osteocalcina e expressão gênica de RAGE. Estes dados sugerem um efeito prejudicial dos AGEs nos ossos, causando alterações funcionais em osteoblastos e no processo de mineralização óssea.¹⁶

Além disso, as concentrações séricas de pentosidina na DM2 mostraram-se mais elevadas do que aquelas de indivíduos de controle, e foram correlacionadas com pentosidina nos ossos corticais. Um estudo japonês avaliou os níveis de pentosidina sérica em mulheres pós-menopáusicas com diabetes e demonstrou uma associação com fraturas vertebrais prévias, que foi independente da DMO.¹⁵ Este estudo sugeriu que a pentosidina sérica foi mais sensível que a DMO na avaliação do risco de fraturas vertebrais prevalentes em mulheres com diabetes. A relação entre pentosidina e fragilidade óssea foi também demonstrada na diabetes tipo 1(DM1).^{17,18}

Recentemente, biópsias ósseas de pacientes DM1 com fratura foram analisados por cromatografia líquida de elevado desempenho para determinar as concentrações de pentosidina em ossos trabecular e cortical.¹⁸ Além disso, o grau de mineralização óssea (DMB) foi avaliado por microradiografia digitalizada, e suas propriedades mecânicas por testes de micro e nano dureza. Foram encontradas correlações positivas entre HbA1c e pentosidina e entre HbA1c e DMO. Ambas as alterações resultaram em osso menos flexível (módulo de elasticidade reduzida) aumentando a probabilidade de fraturas de baixa energia em pacientes com DM1. Com base na correlação entre a pentosidina e fraturas, é razoável especular que os níveis séricos de pentosidina poderiam servir como um marcador para o risco de fratura em pacientes diabéticos, uma vez que a DMO é menos eficaz na identificação dos pacientes com diabetes em risco de fraturas por fragilidade.

INSULINA E IGF-1

A insulina é um hormônio anabólico que tem efeitos sobre o esqueleto ósseo. Ele atua no tecido ósseo através de receptores de insulina (IRS-1 e IRS-2) expressos por osteoblastos. Em condições fisiológicas normais, a estimulação destes receptores estimula a formação de osso, aumentando a proliferação osteoblástica e promovendo a síntese de colágeno. Do mesmo modo,

o fator de crescimento 1 da insulina (IGF-1) é um regulador-chave para os ossos e atua de modo a aumentar o recrutamento de osteoblastos, a deposição de matriz óssea e reduzir a degradação do colágeno.¹⁹ Com efeito, estudos demonstraram uma correlação positiva entre IGF-1 e DMO e também uma correlação negativa com o quadril e fraturas vertebrais.²⁰

TAXA DE RENOVAÇÃO ÓSSEA

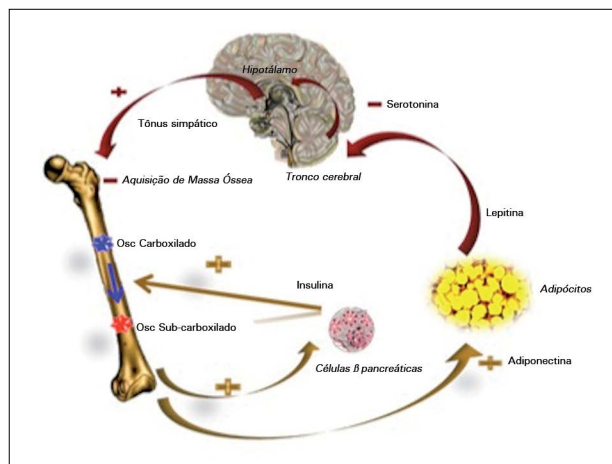
Estudos têm mostrado que os marcadores séricos de renovação óssea (MRO), especialmente os marcadores de formação (osteocalcina e PINP) estão em concentrações reduzidas em pacientes com diabetes.^{21,22} Além disso, a histomorfometria óssea, demonstrou que os parâmetros de remodelação, tais como a de taxa de formação óssea e mineralização da superfície são significativamente menores em DM2 do que nos controles, indicando um baixo volume de renovação.^{23,24} A este respeito, esclerostina um regulador de formação óssea, emergiu como um importante participante neste cenário. A esclerostina é um produto osteocítico que inibe a via da Wnt B-catenina através da ligação à LRP5 ou 6 e, desse modo, regula negativamente a formação óssea.²⁵ Foi demonstrado que os pacientes com diabetes tipo 2 têm níveis circulantes mais elevados de esclerostina que foram associados ao tempo e ao controle da doença.^{26,27}

Um estudo Chinês avaliou 265 mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2 e os autores mostraram que o nível sérico de esclerostina estava significativamente mais elevado do que no grupo de não-diabéticas (controle) ($48,2 \pm 19,4$ versus $37,2 \pm 18,6$ pmol/l, $p < 0,001$). A concentração sérica da esclerostina foi positivamente correlacionada com o nível de hemoglobina A1c e negativamente associada a marcadores de remodelação óssea, hormônio da paratireóide intacto e fosfatase alcalina específica do osso.²⁸ Além disso, os níveis de esclerostina estavam associadas ao aumento no risco de fraturas vertebrais, independente da DMO,¹⁵ indicando que a formação óssea causada por altos níveis de esclerostina prejudica a qualidade óssea. Uma associação significativa entre os marcadores de formação óssea e IGF-1 demonstrou e confirmou que o IGF-1 está relacionado à função de osteoblastos.²⁹ Além disso, foi demonstrada uma associação inversa entre a IGF-1 e a esclerostina em mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2 e fraturas vertebrais. E, por conseguinte, parece que a associação entre baixos níveis de IGF-1 e elevados

níveis de esclerostina contribuem para a fragilidade óssea observada em pacientes com DM2.

A osteocalcina é uma proteína da matriz não-colagenosa que está ligada ao metabolismo da glicose. É um peptídeo de 49-amino ácidos, sintetizado exclusivamente pelos osteoblastos e armazenado na matrix.³⁰ Na sua forma sub-carboxilada, ela tem algumas características hormonais e tem sido associada ao metabolismo da glicose e à massa de gordura. A osteocalcina estimula a secreção de insulina e aumenta a sensibilidade à insulina no tecido adiposo e muscular (Figura 1). Foi demonstrada uma associação negativa entre a osteocalcina e marcadores de síndrome metabólica, tais como glicose, insulina, proteína C reativa de alta sensibilidade, interleucina-6, gordura corporal e o índice de massa corporal (IMC),³¹ sugerindo que baixos níveis de osteocalcina podem desempenhar um papel na fisiopatologia da fragilidade óssea na DM2.

Figura 1. Relação endócrina entre os metabolismos ósseos, de energia e da glicose. A insulina estimula a secreção de osteocalcina sub-carboxilada, que aumenta a secreção de insulina e a produção de adiponectina pelos adipócitos. Figura da referência 27, com permissão.



OBESIDADE E ADIPÓCITOS NA MEDULA ÓSSEA

Acreditava-se que a obesidade era protetora contra a osteoporose. Um IMC elevado é muito frequente em pacientes com DM2, e está fortemente associado a uma maior densidade mineral óssea, porém obesidade não é protetora contra fraturas.³² Com efeito, os resultados do estudo GLOW (estudo global Longitudinal da osteoporose em mulheres) demonstram que a obesidade não confere proteção contra fratura em mulheres pós-menopáusicas e está associada a um maior risco de fraturas do tornozelo e da perna.³³ Além disso, interessantes interações entre gordura e osso podem ter participação importante na fisiopatologia da fragilidade óssea.

Há um interesse crescente na relação entre a gordura da medula óssea (BMF), DMO e fraturas. Essa interação ocorre devido ao fato de osteoblastos e adipócitos diferenciarem-se a partir das mesmas células-tronco mesenquimais (MSC).³⁴ Estudos recentes com adipócitos de medula óssea mostraram que eles não são somente células de armazenamento de lipídios, mas também secretam adipocinas, tais como leptina e adiponectina de forma autócrina e parácrina. Foi observada uma relação inversa entre BMF e DMO; No entanto, nenhum estudo até hoje foi capaz de demonstrar associação com fragilidade.³⁵ A gordura da medula óssea, BMF, pode ser medida por meio de técnicas sofisticadas, tais como ressonância magnética, com ou sem espectroscopia, e por biópsia óssea, em que o volume, o perímetro e a densidade dos adipócitos podem ser quantificados.^{36,37} Estudos com histomorfometria óssea demonstraram que o aumento da adipogênese na medula óssea de pacientes osteoporóticos foi inversamente correlacionada com o volume do osso trabecular.³⁷ Além disso, o aumento em BMF foi associado a uma reduzida taxa de formação óssea, corroborando o postulado da diferenciação das células-tronco mesenquimais a partir da via osteoblástica para a via adipocítica na osteoporose.³⁶

Recentemente, avaliamos a BMF de 41 pacientes em diálise peritoneal por histomorfometria óssea e encontramos uma associação entre o aumento da adiposidade medular e a atividade reduzida dos osteoblastos da medula e remodelação óssea.³⁸ Curiosamente, pacientes diabéticos tinham taxas mais altas de gordura na medula do que os não-diabéticos (Figura 2).

Figura 2. Doença óssea adinâmica em pacientes com DRT. Uma trabecular isolada entre um grande número de adipócitos na medula óssea. (corte de tecido ósseo corado com hematoxilina e eosina, ampliação de 20x).



Em resumo, é evidente que há interações complexas entre o esqueleto ósseo, a obesidade e a BMF e estas interações têm implicações importantes no desenvolvimento de fragilidade esquelética em DM2.

DM E OSTEODISTROFIA RENAL

Diabetes mellitus predispõe os pacientes com doença renal crônica (DRC) a um estado de baixa remodelação óssea, chamada de doença óssea adinâmica (ABD). Importante, a prevalência de ABD aumentou durante as últimas décadas e foi demonstrado ser o distúrbio ósseo mais prevalente entre pacientes em pré-diálise e aqueles em diálise peritoneal (PD).^{39,40} A crescente prevalência de DM entre a população com DRC tem sido sugerida como uma das possíveis explicações para esses achados. Além disso, a significância patológica da ABD na DRC tem sido demonstrada através da sua associação com calcificação vascular, fragilidade óssea e mortalidade.⁴¹

Em um estudo recente em que a osteodistrofia renal foi avaliada em 41 pacientes em DP, de Oliveira *et al.* confirmaram ainda a associação entre DM e ABD, que poderia ser, pelo menos parcialmente, explicada pela presença de elevados níveis séricos e ósseos de esclerostina em pacientes diabéticos.⁴⁰ Essa hipótese ainda precisa ser testada em populações em pré-diálise e em hemodiálise. Notavelmente, a acumulação de toxinas urêmicas pode exacerbar o efeito supressor do diabetes na remodelação óssea através de seus efeitos deletérios sobre a função das células ósseas.⁴² A hiperglicemia e a deficiência de insulina inibem a secreção do hormônio da paratireóide e pode agir sinergicamente, com os efeitos diretos da DM e das toxinas urêmicas nas células ósseas para suprimir ainda a mais a remodelação óssea na DRC. Finalmente, apesar de ser considerado um fator de risco clássico para ABD, continua a ser demonstrado que um melhor controle glicêmico poderia melhorar a remodelação óssea em pacientes diabéticos com DRC.

CONCLUSÃO

Existe uma relação interessante entre DM2, bem como do metabolismo ósseo e da glicose. Além disso, foi demonstrada uma interação entre a gordura e osso. A este respeito, um grande número de aspectos, discutidos acima, desempenha um papel na diminuição da qualidade do osso em pacientes com DM2. Um controle glicêmico adequado é importante

e pode ajudar a reduzir o risco de fragilidade óssea, uma vez que pode diminuir o acúmulo de AGEs na matriz óssea. Além disso, um retardo nas complicações da diabetes, tais como neuropatia e retinopatia, conseguido através de um melhor controle da glicose pode ajudar a diminuir o risco de quedas.

No entanto, além do controle da glicose, todos os pacientes com DM devem ser estimulados a prevenir a osteoporose e quedas, reduzindo todos os outros fatores de risco, como tabagismo, sedentarismo e deficiência de vitamina D.

É interessante ressaltar, que a doença óssea em diabetes tem algumas semelhanças com a ABD, onde juntamente com uma baixa taxa de remodelação óssea há também níveis mais elevados de esclerostina circulante e menores níveis circulantes de PTH. Todos esses achados podem indicar que uma nova classe de drogas, os inibidores da esclerostina, podem representar uma opção terapêutica promissora em pacientes diabéticos com fragilidade óssea.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesses no que se refere à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Liao CC, Lin CS, Shih CC, Yeh CC, Chang YC, Lee YW, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *Diabetes Care* 2014;37:2246-52. PMID: 24804698 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2957>
- Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014;2014:820615. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>
- Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone* 2015; pii: S8756-3282(15)00301-4. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.027>
- Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2014;29:787-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2106>
- Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:602-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3118>
- Moreira CA, Dempster DW. Bone histomorphometry in diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 2015 Aug 5. [Epub ahead of print] DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3258-z>
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505. PMID: 17575306 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm106>
- Larsen KI, Falany ML, Ponomareva LV, Wang W, Williams JP. Glucose-dependent regulation of osteoclast H(+)-ATPase expression: potential role of p38 MAP-kinase. *J Cell Biochem* 2002;87:75-84. PMID: 12210724 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10252>
- Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, van der Ham F, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 2005;37:825-32. PMID: 16140600 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.07.019>
- Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21. PMID: 15620429 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-32. PMID: 16732039 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2096>
- Lin L. RAGE on the Toll Road? *Cell Mol Immunol* 2006;3:351-8.
- Shoji T, Koyama H, Morioka T, Tanaka S, Kizu A, Motoyama K, et al. Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes* 2006;55:2245-55. PMID: 16873687 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db05-1375>
- Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0087-0>
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013-9. PMID: 18160470 DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1270>
- Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:166-72. PMID: 18448811 DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1433.044>
- Neumann T, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehnopf M, Lehmann T, et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int* 2014;25:1527-33. PMID: 24599273 DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2631-7>
- Farlay D, Armas LA, Gineys E, Akhter MP, Recker RR, Boivin G. Nonenzymatic Glycation and Degree of Mineralization Are Higher in Bone From Fractured Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2015 Aug 1. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2607>
- Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene* 2005;361:38-56. PMID: 16183214 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2005.07.016>
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:898-9. PMID: 10752709 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05463-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05463-X)
- Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep* 2015;13:186-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-015-0265-0>
- Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, β , and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0460>
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82. PMID: 7789645 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.44.7.775>
- Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3240-50. PMID: 22740707 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1546>
- Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:575-83. DOI:<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.154>

26. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737-44. PMID: 22399511 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2958>
27. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-41. PMID: 22031520 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2186>
28. Zhou YJ, Li A, Song YL, Zhou H, Li Y, Tang YS. Role of sclerostin in the bone loss of postmenopausal chinese women with type 2 diabetes. *Chin Med Sci J* 2013;28:135-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1001-9294\(13\)60038-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1001-9294(13)60038-3)
29. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaiikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.029>
30. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borba VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:444-51. PMID: 25166034 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-273000003333>
31. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:827-32. PMID: 19088165 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1422>
32. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013;24:69-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2209-1>
33. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011;124:1043-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.013>
34. Paccou J, Hardouin P, Cotten A, Penel G, Cortet B. The Role of Bone Marrow Fat in Skeletal Health: Usefulness and perspectives for clinicians. *J Clin Endocrinol Metab* 2015. 100:3613-21. PMID: 26244490 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2338>
35. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB. MRI-measured bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in Caucasian women. *Osteoporosis Int* 2007;18:641-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0285-9>
36. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002;55:693-8. PMID: 12195001 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.9.693>
37. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001;2:165-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011513223894>
38. Barreto FC, Aguiar CM, Hernandez MJ. Marrow Adiposity Is Associated with Low Bone Turnover and Sclerostin levels in Peritoneal Dialysis Patients. *ASBM Annual Meeting*; oct 9-12, 2015. Seattle, USA.
39. Barreto FC, Barreto DV, Canziani ME, Tomiyama C, Higa A, Mozar A, et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol* 2014;36:289-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140042>
40. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZM, et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int* 2015;87:1039-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.372>
41. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus* 2008;1:135-47.
42. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling. *Semin Dial* 2009;22:433-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00595.x>