

## Mekanisme Hiperglikemia Kronis terhadap Densitas Mineral Tulang Maliya Finda Dwiputri<sup>1</sup>, TA Larasati<sup>2</sup>, Anisa Nuraisa Jausal<sup>3</sup>, Novita Carolia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,

<sup>3</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa dalam darah merupakan ciri khas diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik yang memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan tulang, dikenal sebagai diabetic bone disease. Kondisi ini ditandai dengan penurunan kepadatan mineral tulang dan peningkatan risiko patah tulang. DMT2 disebabkan oleh resistensi insulin yang berujung pada disfungsi sel beta pankreas dan hiperglikemia. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 35% pasien DMT2 mengalami penurunan kepadatan tulang, dengan sekitar 20% memenuhi kriteria osteoporosis. Mekanisme yang mendasari kondisi ini melibatkan peningkatan produksi advanced glycation end-products (AGEs), gangguan proses pembentukan tulang, dan inflamasi yang merusak struktur tulang. Obat-obatan seperti metformin dapat meningkatkan kesehatan tulang, sementara sulfonilurea dan SGLT-2 inhibitor menunjukkan efek negatif terhadap kepadatan tulang. Oleh karena itu, pengelolaan pasien DMT2 harus mempertimbangkan dampak obat terhadap kesehatan tulang untuk mencegah komplikasi serius seperti osteoporosis dan patah tulang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami sepenuhnya patogenesis diabetic bone disease dan untuk mengembangkan strategi pencegahan yang efektif.

**Kata Kunci:** DMT2, penyakit tulang diabetes, densitas mineral tulang

## Mechanisms of Chronic Hyperglycaemia on Bone Mineral Density

### Abstract

Hyperglycaemia or high levels of glucose in the blood is the hallmark of diabetes mellitus. Diabetes mellitus type 2 (DMT2) significantly impacts bone health, leading to a condition known as diabetic bone disease, characterized by decreased bone mineral density and an increased risk of fractures. This condition arises from metabolic disturbances triggered by hyperglycemia, insulin resistance, and inflammatory factors that compromise bone structure. Research indicates that over 35% of DMT2 patients experience reduced bone density, with approximately 20% meeting osteoporosis criteria. The pathophysiology involves several mechanisms, including the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs), which hinder bone formation and increase resorption. Insulin deficiency further exacerbates this issue by impairing osteoblast function and reducing the synthesis of key bone matrix proteins like collagen and osteocalcin. Treatment options such as metformin have shown potential in improving bone health, while other medications like sulfonylureas and SGLT-2 inhibitors may have detrimental effects on bone density. Therefore, careful management of diabetes is essential to mitigate the risks of osteoporosis and fractures in patients with DMT2. Ongoing research is needed to deepen the understanding of diabetic bone disease and optimize treatment strategies to protect bone health in these patients.

**Keywords:** DMT2, diabetic bone disease, bone mineral density

Korespondensi: Maliya Finda Dwiputri, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Kota Bandar Lampung, Lampung 35141, hp 081298016726, e-mail: [malyafinda@gmail.com](mailto:malyafinda@gmail.com)

### Pendahuluan

Hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa dalam darah merupakan ciri khas diabetes melitus. Hiperglikemia dapat disebabkan oleh kerusakan sel penghasil insulin atau ketidakmampuan insulin dalam bekerja.<sup>1</sup> Diabetes melitus (DM) atau biasa dikenal sebagai penyakit diabetes, merupakan gangguan metabolik yang terjadi secara kronis di dalam tubuh.<sup>1</sup> Diabetes menjadi salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi. Berdasarkan laporan kasus *International Diabetes*

*Federation* (IDF) jumlah penderita diabetes pada tahun 2021 terdapat 537 juta, angka tersebut akan terus meningkat diperkirakan pada tahun 2045 akan mencapai 783 juta jiwa.<sup>2</sup>

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin. Kondisi ini kemudian menyebabkan sel beta pankreas bekerja lebih keras sebagai bentuk kompensasi tubuh untuk memproduksi insulin lebih banyak, sampai akhirnya sel beta pankreas mulai mengalami disfungsi, dan produksi insulin di tubuh

menurun secara progresif.<sup>3</sup> DMT2 merupakan penyakit yang harus dikontrol secara teratur. Apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol dapat mengakibatkan komplikasi yang serius, seperti penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal kronis, ulkus diabetikum, retinopati, dan nefropati.<sup>4</sup> Selain itu, saat ini sudah banyak penelitian yang mengungkapkan bahwa DMT2 juga dapat menyebabkan pengeroposan tulang atau bahkan terjadinya osteoporosis.<sup>5</sup>

Osteoporosis adalah kondisi sistemik yang ditandai oleh rendahnya massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur tulang, yang meningkatkan kerapuhan dan risiko patah tulang. Osteoporosis primer adalah osteoporosis yang disebabkan oleh penuaan atau status *post-menopausal* pada wanita. Sedangkan osteoporosis sekunder adalah osteoporosis yang disebabkan oleh gangguan sistemik dan gagal organ.<sup>6</sup> Berdasarkan hasil pemeriksaan menggunakan *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DXA), osteoporosis diidentifikasi dengan nilai *bone mineral density* atau densitas mineral tulang (DMT) atau T-skor  $\leq -2,5$  pada tulang belakang lumbal, leher femoralis, pinggul total atau radius 1/3 distal pada pemeriksaan DXA.<sup>7</sup>

Osteoporosis akibat DM, atau *Diabetic bone disease* merupakan kondisi kronis yang meningkatkan kerapuhan tulang dan risiko patah tulang karena penurunan kepadatan tulang, gangguan proses *remodeling* tulang, dan kerusakan mikrostruktur tulang yang disebabkan oleh DM.<sup>8</sup> *Diabetic bone disease* adalah bentuk osteoporosis sekunder yang membuat pasien lebih rentan terhadap nyeri tulang kronis dan disfungsi motorik, serta memiliki risiko kecacatan dan patah tulang yang lebih tinggi dibandingkan dengan osteoporosis primer.<sup>8</sup> Studi terbaru pada pasien dengan DMT2 menunjukkan bahwa lebih dari 35% pasien mengalami penurunan kepadatan tulang, dengan sekitar 20% memenuhi kriteria osteoporosis.<sup>8</sup>

Dalam tinjauan ini, penelitian yang relevan hingga 2024 telah dirangkum untuk mengevaluasi penyakit tulang akibat diabetes. Walaupun terdapat banyak penelitian tentang *diabetic bone disease*, informasi yang tersedia masih terbatas sehingga diperlukan penelitian

lebih lanjut. Oleh karena itu, kami menyusun *literature review* untuk menjelaskan patogenesis terjadinya *diabetic bone disease*.

Pencarian literatur melalui PubMed database. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian, meliputi *diabetes mellitus*, *bone mass density*, dan *not animal*. Kami juga menggunakan AND dengan pencarian akhir menjadi "diabetes mellitus" AND *bone mass density not animal*. Menyaring literatur yang tersedia dalam bentuk teks lengkap dan dilakukan pada manusia. Pemilihan studi yang relevan harus memenuhi kriteria inklusi berikut: 1) diterbitkan dalam bahasa Inggris, 2) diabetes tipe 2 sebagai risiko yang ditentukan. Kriteria eksklusi: 1) penelitian pada hewan, 2) penelitian lebih dari 10 tahun yang lalu.

## Isi

*Diabetic bone disease* atau penyakit tulang akibat diabetes yang sering terjadi pada pasien DMT2, memiliki manifestasi kerusakan yang sangat beragam. Risiko DMT dan fraktur tergantung pada tahap perkembangan DMT2<sup>9</sup>. Tahap awal diabetes ditandai oleh resistensi insulin dan hiperinsulinemia, sedangkan tahap akhir ditandai oleh kegagalan sel  $\beta$ , penuaan dini, dan perkembangan komplikasi vascular<sup>3</sup>. Hal yang terjadi pada tahap awal DMT2 didominasi oleh faktor protektif tulang seperti obesitas dan hiperinsulinemia.

Namun, seiring berjalannya penyakit, faktor risiko dan komplikasi meningkat, menyebabkan kondisi tubuh menjadi hiperglikemia. Kondisi ini yang nantinya akan menyebabkan kerusakan pada tulang. Tingkat kerusakan bergantung pada durasi resistensi insulin, kepatuhan kontrol glukosa darah, kerentanan genetik, peningkatan pengeroposan tulang dan kerapuhan tulang<sup>8</sup>. Pasien lansia dengan diabetes jangka panjang juga mungkin memiliki status gizi yang lebih buruk sehingga dapat mempengaruhi metabolisme tulang<sup>10</sup>.

Metabolisme tulang adalah proses yang sangat dinamis yang melibatkan pembentukan dan penyerapan tulang. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi dan mengatur proses ini. Penyakit hati sering kali menjadi penyebab dan akibat dari gangguan metabolisme tulang, biasanya muncul sebagai osteopenia atau osteoporosis, dengan gejala pertama berupa

patah tulang patologis akibat trauma ringan.<sup>11</sup> Penelitian yang dipublikasikan sejauh ini menunjukkan adanya gangguan metabolisme vitamin D3, hiperbilirubinemia, gangguan endokrin setelah kerusakan hati, dan faktor etiologi lainnya.<sup>11</sup>

DMT2 berdampak negatif pada homeostasis tulang dengan beberapa cara. Pertama, DMT2 menurunkan massa tulang trabekular namun meningkatkan massa tulang kortikal. Selain itu, jumlah dan fungsi osteoblas, yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang, berkurang. Kadar serum vitamin D juga menurun, yang mempengaruhi keseimbangan kalsium dan fosfat. Osteoblas berasal dari sel induk mesenkim yang pada DMT2 lebih cenderung berdiferensiasi menjadi sel adiposa, menyebabkan penumpukan lemak di sumsum tulang. Hal ini juga meningkatkan ekspresi sitokin dan kemokin serta jumlah asam lemak tak jenuh bebas, yang meningkatkan peradangan. Akibatnya, terjadi akumulasi makrofag M1 pro-inflamasi dan penurunan makrofag M2 anti-inflamasi. Jaringan osteosit juga berkurang karena peningkatan apoptosis.<sup>12</sup>

Osteosit meningkatkan ekspresi sclerostin, yang menghambat fungsi osteoblas dan RANKL, yang mendorong osteoklastogenesis. Hormon fosforik FGF-23 juga meningkat. Jumlah sel progenitor endotel berkurang pada DMT2, menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan mikrohipoksia di ceruk tulang, yang meningkatkan peradangan. Pasien dengan DMT2 memiliki risiko jatuh dan patah tulang yang lebih tinggi akibat penurunan kualitas tulang. Ini ditandai dengan peningkatan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) dan peningkatan porositas kortikal<sup>12</sup>.

*Diabetic bone disease* memiliki tiga karakteristik, yaitu: 1) penurunan densitas tulang, 2) gangguan pada proses pembentukan tulang, 3) kelainan pada struktur tulang. Ini yang kemudian meningkatkan risiko terjadinya fraktur pada pasien DMT2. Meskipun bukan satu-satunya indikator, DMT tetap menjadi prediktor yang signifikan untuk risiko patah tulang pada penderita DMT2, terlepas dari skor tulang trabekular dan keberadaan diabetes

melitus itu sendiri.<sup>13</sup> Oleh karena itu, risiko patah tulang pada penderita DMT2 lebih tinggi pada nilai T DMT dan usia tertentu atau pada skor FRAX tertentu (alat diagnostik untuk mengukur risiko patah tulang)<sup>14</sup>. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa DMT2 meningkatkan risiko fraktur tulang belakang dengan *Odds ratio* (OR) sebesar 1,35. Pasien DMT2 dengan fraktur vertebra memiliki peningkatan risiko fraktur tulang secara signifikan dengan *Hazard ratio* (HR) 2,42.<sup>15</sup>

DMT2 secara langsung mempengaruhi diferensiasi dan fungsi sel-sel tulang, serta mengubah lingkungan mikro tulang sehingga menimbulkan efek negatif sekunder pada sel-sel tulang (misalnya, penurunan aliran darah pada tulang, peningkatan lemak di sumsum tulang, dan peradangan). Artikel ini akan membahas mekanisme bagaimana DMT2 memberikan efek negatif terhadap sel tulang<sup>12</sup>. Terdapat tiga mekanisme terjadinya *diabetic bone disease*, yaitu peningkatan produksi AGEs, produksi sitokin pro-inflamasi dan ROS, defisiensi insulin dan *insulin-like growth factor* 1 (IGF-1).

Kondisi hiperglikemia mempengaruhi matriks tulang baik secara selular dan ekstraselular. Keberadaan gula menginduksi terbentuknya *advanced glycation end-products* (AGEs)<sup>16</sup>. Proses awal pembentukan AGEs dimulai dengan glikasi non-enzimatik, yaitu reaksi kimia antara gula (glukosa), protein, lipid, atau asam nukleat. Hiperglikemia kronis menghasilkan lebih banyak substrat untuk pembentukan AGEs. AGEs berkontribusi dalam penurunan pembentukan tulang dengan menghambat sintesis kolagen tipe 1, osteocalcin, dan mengurangi aktivitas osteoblast. Penumpukan AGEs dapat merangsang aktivitas osteoklas sehingga meningkatkan proses resorpsi tulang. Selain itu, penumpukan AGEs dalam kolagen tulang dapat mengubah struktur dan fungsi tulang, membuat matriks tulang menjadi lebih kaku dan kurang elastis<sup>17</sup>.

Secara biologis, AGE akan berikatan dengan reseptornya (RAGE), yang merupakan bagian dari superfamili imunoglobulin. Interaksi antara AGE dan RAGE memicu pembentukan ROS, inflamasi pembuluh darah, aktivasi makrofag dan trombosit, serta

merangsang migrasi sel inflamasi, seperti interleukin -  $1\beta$  interleukin-6, interleukin-8, dan *tumor necrosis factor- $\alpha$* .<sup>18</sup> AGEs juga akan meningkatkan keberadaan sclerotin, sebuah protein antagonis pembentukan tulang dan menurunkan ekspresi RANK, protein agonis penyerapan nutrisi tulang.<sup>19</sup> AGEs yang tinggi juga akan menghambat sekresi hormon paratiroid, hormon yang mengatur sebagian besar metabolisme kalsium pada tubuh manusia.<sup>19</sup>

Insulin mendorong sintesis berbagai zat dalam sel biologis. Osteoblas menggunakan reseptor insulin pada permukaan membran sel untuk mendeteksi stimulasi insulin dan mengaktifkan jalur sinyal insulin intraseluler. Insulin dapat merangsang sintesis DNA sel untuk mendorong proliferasi sel serta meningkatkan sintesis osteocalcin dan kolagen, yang merupakan prekursor penting dalam pembentukan jaringan tulang.<sup>20</sup> Pada pasien dengan DMT2 ditandai oleh resistensi insulin sistemik dan peningkatan sekresi insulin pada tahap awal, yang dapat menyebabkan peningkatan mineralisasi tulang. Namun, pada DMT2 tahap lanjut, penurunan sekresi insulin akibat penurunan fungsi sel pulau pankreas menyebabkan penurunan DMT yang signifikan.<sup>20</sup>

Defisiensi insulin menghambat proliferasi sel dan promotor sintesis osteocalcin dan collagen. *Insulin Growth Like Factor – 1* atau (IGF-1) memiliki analog yang sama dengan insulin.<sup>21</sup> IGF-1 juga bekerja meningkatkan osteogenesis dengan mempercepat sintesis kolagen dan mineralisasi matriks tulang. IGF-1 terutama diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit, dan pasien dengan diabetes melitus mengalami penurunan kadar IGF-1 secara signifikan dan mengurangi pembentukan tulang. Tindak lanjut dari pasien dengan DMT2 menunjukkan korelasi positif antara kadar IGF-1 serum dan DMT, dan penurunan kadar IGF-1 merupakan faktor risiko untuk patah tulang pada pasien-pasien ini<sup>17</sup>.

Pasien DMT2 harus melakukan kontrol glukosa darah dengan berbagai pengobatan. Durasi penyakit dan jenis pengobatan yang diambil turut berkontribusi terhadap kesehatan tulang khususnya kepadatan tulang. Sebuah studi menunjukan bahwa pasien yang menderita

DMT2 dengan durasi 10 tahun memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami osteoporosis (OR : 17.327, 95% CI: 4.603–65.221).<sup>9</sup> Berbagai jenis pengobatan mungkin digunakan, seperti metformin, sulfonilurea, dan SGLT-2 inhibitor.

Metformin adalah obat yang paling sering digunakan pada pasien diabetes melitus. Metformin memperlambat perkembangan diabetes melitus dengan meningkatkan resistensi insulin, mengurangi produksi glukosa oleh hati, dan meningkatkan sensitivitas insulin di hati serta jaringan otot.<sup>22</sup> Studi terkontrol acak menunjukkan bahwa peningkatan dosis harian metformin dari 1 gram menjadi 2 gram selama 3 bulan menghasilkan peningkatan DMT yang signifikan pada tulang belakang lumbal dan pinggul pada pria yang lebih tua dengan DMT2.<sup>23</sup> Penelitian lain membandingkan efek insulin saja dengan kombinasi insulin dan metformin dalam meningkatkan DMT pada pasien DMT2, menunjukkan bahwa DMT menurun signifikan pada pasien yang hanya menerima insulin selama 18 bulan, sementara tidak ada perubahan signifikan pada DMT pada pasien yang menerima kombinasi insulin dan metformin selama periode yang sama<sup>24</sup>.

Sementara itu, sulfonilurea bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin dengan cara memblokir saluran kalium dan penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa sulfonilurea dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas, memberikan efek osteogenik. Meta-analisis lain menunjukkan bahwa pasien diabetes yang diobati dengan sulfonilurea memiliki risiko patah tulang sekitar 14% lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak menerima sulfonilurea, dan risiko patah tulang sekitar 25% lebih tinggi dibandingkan mereka yang diobati dengan metformin<sup>25</sup>.

*Sodium glucose co-transporter 2* (SGLT 2) *inhibitors* adalah obat antidiabetes generasi baru yang menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal. Obat ini menurunkan ambang batas ginjal untuk glukosa, meningkatkan ekskresi glukosa dan natrium dalam urin, serta menyebabkan diuresis osmotik.<sup>26</sup> SGLT-2 menurunkan kadar glukosa darah dan hemoglobin terglikasi. SGLT-2 juga mengurangi risiko kejadian kardiovaskular utama seperti kematian kardiovaskular,

serangan jantung, serta risiko rawat inap akibat gagal jantung pada pasien DMT2 dengan penyakit kardiovaskular atau faktor risiko terkait.<sup>26</sup> Namun SGLT 2 memiliki pengaruh buruk terhadap tulang. Berdasarkan mekanisme kerja ginjal SGLT-2 inhibitor, obat ini mungkin berdampak pada homeostasis elektrolit dan metabolisme mineral tulang. SGLT-2 inhibitor berinteraksi dengan metabolisme mineral dan tulang dengan memengaruhi metabolisme elektrolit, kalsium/fosfor, dan meningkatkan hormon paratiroid (PTH), serta menurunkan kadar 1,25 (OH)2-vitamin D<sup>27</sup>. Walaupun beberapa studi menunjukkan pemberian SGLT-2 inhibitor tidak berdampak secara signifikan terhadap DMT pasien<sup>28,29</sup>. Hal tersebut menjadi suatu hal yang perlu diteliti lebih lanjut.

### Ringkasan

Diabetes melitus (DM) ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan produksi atau kerja insulin dan memiliki prevalensi tinggi secara global. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh resistensi insulin yang menyebabkan disfungsi sel beta pankreas dan penurunan produksi insulin. Jika tidak terkontrol, DMT2 dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius, termasuk penyakit kardiovaskular, nefropati, dan osteoporosis.

*Diabetic bone disease* adalah bentuk osteoporosis sekunder pada pasien DMT2 yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang, gangguan remodeling tulang, serta peningkatan risiko fraktur. DMT2 mempengaruhi metabolisme tulang melalui berbagai mekanisme, termasuk penurunan fungsi osteoblas, akumulasi lemak di sumsum tulang, peningkatan peradangan, serta pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) yang mengganggu struktur dan kekuatan tulang.

Faktor-faktor seperti durasi diabetes, kontrol glukosa darah, dan terapi yang digunakan berpengaruh terhadap kepadatan mineral tulang (DMT). Pengobatan seperti metformin dapat memberikan efek protektif terhadap tulang, sedangkan sulfonilurea dan *SGLT-2 inhibitor* memiliki potensi meningkatkan risiko patah tulang.

Mekanisme utama yang menyebabkan *diabetic bone disease* meliputi peningkatan

AGEs, inflamasi akibat produksi sitokin dan ROS, serta defisiensi insulin dan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Insulin dan IGF-1 berperan penting dalam pembentukan dan mineralisasi tulang, sehingga defisiensinya dapat menyebabkan osteoporosis. Studi menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan kontrol glukosa buruk dan durasi penyakit lebih dari 10 tahun memiliki risiko osteoporosis lebih tinggi. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami lebih dalam hubungan antara diabetes dan kesehatan tulang.

### Simpulan

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan tulang, yang dikenal sebagai *diabetic bone disease* dan ditandai dengan penurunan kepadatan tulang serta peningkatan risiko patah tulang. Proses ini terjadi akibat gangguan metabolisme tulang yang dipicu oleh hiperglikemia, resistensi insulin, serta faktor inflamasi yang merusak struktur tulang. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 35% pasien DMT2 mengalami penurunan kepadatan tulang dan pengobatan yang tepat, seperti metformin, dapat membantu meningkatkan kesehatan tulang. Namun, penggunaan obat-obatan seperti sulfonilurea dan SGLT-2 inhibitor juga menunjukkan efek samping yang merugikan terhadap kepadatan tulang, sehingga memerlukan perhatian lebih lanjut dalam pengelolaan pasien diabetes untuk mencegah komplikasi osteoporosis dan patah tulang.

### Daftar Pustaka

1. Lestari, Zulkarnain, Sijid StA. Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change*. 2021;7(1):237–41.
2. Internasional Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 30]. Available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

3. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(4):174–88.
4. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2021;19:1759–85.
5. de Araújo IM, Moreira MLM, de Paula FJA. Diabetes and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):633–41.
6. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *JCM.* 2022 Apr 24;11(9):2382.
7. Sabri SA, Chavarria JC, Ackert-Bicknell C, Swanson C, Burger E. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Orthopedics [Internet].* 2023 Jan [cited 2025 Jan 11];46(1). Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/01477447-20220719-03>
8. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1052592.
9. Luo W, Li X, Zhou Y, Xu D, Qiao Y. Correlation between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus in elderly men and postmenopausal women. *Sci Rep.* 2024 Jul 2;14(1):15078.
10. Zha K, Wang N, Zhou Y, Ying R, Gu T, Zhao Y, et al. Novel Associations of Dyslipidaemia with Vitamin D and Bone Metabolism in Elderly Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *DMSO.* 2023 Sep;Volume 16:2939–50.
11. Lu K, Shi TS, Shen SY, Shi Y, Gao HL, Wu J, et al. Defects in a liver-bone axis contribute to hepatic osteodystrophy disease progression. *Cell Metabolism.* 2022 Mar;34(3):441-457.e7.
12. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocrine Connections.* 2019;8(3):R55–70.
13. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7608964.
14. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;13(4):208–19.
15. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T, et al. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. *Diabetes Care.* 2020 Jan 1;43(1):137–44.
16. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FDC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2017;9(1):1–7.
17. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13(December):1–9.
18. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019 Sep 30;20(19):4873.
19. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Dec;14(6):320–6.
20. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018 Apr;55(4):305–14.
21. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:122.
22. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Aug;19(8):460–76.
23. Wang LX, Wang GY, Su N, Ma J, Li YK. Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone

- metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. *WJCC*. 2020 Sep 26;8(18):4010–6.
24. Nordklint AK, Almdal TP, Vestergaard P, Lundby-Christensen L, Boesgaard TW, Breum L, et al. The effect of metformin versus placebo in combination with insulin analogues on bone mineral density and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2018 Nov;29(11):2517–26.
  25. Zhang Z, Cao Y, Tao Y, E M, Tang J, Liu Y, et al. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jan;159:107990.
  26. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 17;16(16):2965.
  27. Dong B, Lv R, Wang J, Che L, Wang Z, Huai Z, et al. The Extraglycemic Effect of SGLT-2is on Mineral and Bone Metabolism and Bone Fracture. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13(July):1–16.
  28. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pascu R, Saur D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy ( VERTIS MET ). *Diabetes Obesity Metabolism*. 2018 Mar;20(3):520–9.
  29. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jan;101(1):44–51.