



Session 1 : Hormones digestives et os

Titre : Effets des traitements du diabète et de l'obésité sur l'os

Auteurs : Thanh Ly (*Reims*) et Béatrice Bouvard (*Angers*)

Abstract

Le diabète et l'obésité sont deux pandémies métaboliques dont l'impact dépasse largement la sphère cardiovasculaire. Le diabète touche environ 11 % des adultes dans le monde (≈590 millions) et pourrait atteindre plus de 850 millions en 2050. L'obésité concerne 43 % des adultes (soit 2,5 milliards) de personnes et 16 % sont obèses, avec un coût économique mondial estimé à 2,19 % du PIB en 2019 et projeté à 3,29 % en 2060. Ces deux pathologies chroniques entraînent de multiples complications, induisent une fragilité osseuse et altèrent la qualité du tissu osseux indépendamment de la densité minérale osseuse [3–6].

Dans le diabète de type 1 (DT1), la DMO est diminuée et le risque de fracture de hanche est multiplié par 4 à 6 [7–9]. Dans le diabète de type 2 (DT2), la DMO est souvent normale ou élevée, mais la qualité osseuse est altérée, expliquant un excès de fractures de hanche, de vertèbres, d'humérus et de cheville [10–12]. Cette dissociation entre DMO et risque fracturaire constitue une caractéristique majeure du diabète.

Les mécanismes physiopathologiques sont multiples. L'hyperglycémie chronique induit une glycation non enzymatique du collagène osseux (AGEs), rendant l'os plus rigide et fragile [5-4]. La microangiopathie diabétique diminue la perfusion osseuse, favorisant l'hypoxie et l'apoptose des ostéocytes [4-5]. L'inflammation chronique stimule la résorption osseuse via l'activation du système RANK–RANKL [6]. Par ailleurs, l'accumulation de graisse dans la moelle osseuse détourne les cellules souches mésenchymateuses de la lignée ostéoblastique vers la lignée adipocytaire, réduisant ainsi la formation osseuse [16,17].

L'obésité partage ces mécanismes délétères. Les méta-analyses montrent que l'obésité ne protège pas de la fracture ; elle déplace le risque fracturaire vers les sites périphériques et le rachis, malgré une DMO souvent élevée par surcharge mécanique, avec un excès de fractures de la cheville, de l'humérus alors que la hanche est moins touchée [13–15].

Les stratégies thérapeutiques ont profondément évolué dans la prise en charge du diabète et de l'obésité. Les agonistes du GLP-1, les multi-agonistes (GIP/GLP-1) induisent à la fois une perte de poids importante (4 à 17% en moyenne) et améliorent grandement le contrôle glycémique (diminution de l'HbA1c en moyenne de 1 à 2.5%) [18–19]. La chirurgie métabolique est supérieure au traitement médical dans la rémission du diabète

de type 2 selon une méta-analyse demandée par la Haute Autorité de santé en 2022 et quel que soit le grade de l'obésité [20].

Le diabète et l'obésité créent un phénotype d'os dense mais fragile. La prise en charge doit intégrer simultanément le contrôle glycémique, la perte de poids et la protection du squelette afin de réduire le risque fracturaire.

La perte de poids s'accompagne d'une augmentation du remodelage osseux avec davantage de résorption osseuse, d'une diminution de la DMO et d'un excès de fractures. Il n'existe pas de seuil de perte de poids clairement établi au-delà duquel une perte osseuse se produit, mais il faut au moins une perte de poids de 5 à 10% pour voir apparaître un retentissement osseux significatif [21]. Par exemple, dans l'étude Look AHEAD, 5145 sujets en surpoids ou obèses et diabétiques, ont été randomisés en 2 groupes : 1) restriction calorique + activité physique et 2) éducation thérapeutique. La restriction calorique associée à la pratique d'activité physique s'est révélée efficace pour induire une perte de poids significative comparé au groupe éducation thérapeutique (5,3 % vs 1,8 % à la 4^e année de l'étude ; $p < 0,01$), mais les sujets masculins du groupe restriction calorique ont eu une perte osseuse plus élevée durant la première année (1,66 % vs 0,09 % par an), restant significative à 4 ans [22]. Les femmes des deux groupes de traitement ont eu une diminution de toutes les mesures de DMO et, contrairement aux hommes, sans différence significative quel que soit le site mesuré entre les 2 groupes. Après un suivi médian de 11,3 ans, les patients randomisés dans le groupe restriction calorique et activité physique avaient une augmentation du risque de fracture par fragilité osseuse (HR=1,39 ; IC95% 1,02-1,89) comparés aux patients randomisés dans le groupe éducation thérapeutique au diabète [23].

La perte de poids par chirurgie bariatrique (25 à 35% du poids corporel) est associée à une diminution significative de DMO, surtout après un bypass gastrique. La DMO diminue de manière significative au cours de la première année post-chirurgie bariatrique en particulier à la hanche (jusqu'à 10% de diminution de DMO à la hanche totale à 1 an après bypass gastrique [24]). La diminution de la DMO et l'accélération du remodelage osseux persistent des années après la chirurgie alors que le poids corporel est stabilisé. Ces modifications du remodelage osseux s'accompagnent d'une augmentation du risque de fracture, notamment de la hanche et du bassin. L'augmentation du risque fracturaire est observée dès la 2^e année après chirurgie bariatrique et continue de croître jusqu'à 10 ans après. Le risque de fracture est moindre après sleeve gastrectomie et bandage gastrique [25].

Les analogues du GLP-1 entraînent une diminution du poids corporel qui dépend de la dose de traitement utilisée. Dans une méta analyse de 44 études randomisées contrôlées incluant 47823 patients utilisant un analogue du GLP-1 en traitement du diabète, Zhang Y et al. n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de fracture, ils rapportent même une diminution du risque de fracture sous liraglutide comparé au placebo et aux autres traitements du diabète [26]. À la dose diabète, la DMO est globalement préservée et les marqueurs de résorption osseuse varient peu. À la dose utilisée pour traiter l'obésité, la perte de poids peut atteindre 15 à 20 %. Dans l'étude SELECT qui a évalué la sécurité d'emploi du sémaglutide 2,4 mg administré une fois par semaine par rapport à un placebo chez 17604 individus non diabétiques, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de fracture dans la population totale mais une

augmentation du risque de fracture de hanche et de bassin dans les sous-groupes « femmes » et « personne âgée de plus de 75 ans » [27]. Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, Hansen et al ont inclus 64 hommes et femmes non diabétiques avec T-score < -1,0 et/ou antécédent de fracture de faible énergie dans les trois ans avant le recrutement [28]. Les participants ont été randomisés pour recevoir une fois par semaine 1,0 mg de sémaglutide ou un placebo. La perte de poids dans le groupe sémaglutide était de 9,4%. A un an, il n'y avait pas de différence de concentration de P1NP entre les 2 groupes mais les taux de CTX étaient significativement augmentés dans le groupe sémaglutide (+58% par rapport au groupe placebo). Dans le groupe sémaglutide, la DMO diminuait significativement au rachis (-2,1%) et à la hanche totale (-2,6%) et en HRpQCT la DMO volumétrique au tibia et l'épaisseur corticale diminuaient également significativement. Il n'y avait pas d'effet du sémaglutide sur la minéralisation osseuse.

Nous ne disposons pas d'étude clinique nous permettant de déterminer l'effet propre des analogues du GLP-1 sur le tissu osseux indépendamment de l'effet de la perte de poids, ce qui peut expliquer les différences de résultats par rapport aux modèles précliniques. De nombreuses molécules sont en cours de développement pour traiter l'obésité. La plupart de ces molécules agissent sur les hormones digestives, incluant GLP1, GIP, amyline et glucagon. Les premiers résultats montrent une réduction très importante de poids avec ces molécules pour certaines approchant ce qui est obtenu après chirurgie bariatrique. Pour une meilleure prise en charge de ces patients sur le plan osseux, le développement de ces molécules devra s'accompagner de données sur les conséquences osseuses et sur l'effet des suppléments vitamino-calciques, de l'exercice physique et de l'utilisation des traitements anti ostéoporotiques dans ces populations.

Références

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: IDF; 2021–2023 update.
2. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7:e009773.
3. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-41.
4. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2010;11:85-96.
5. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone—osteopathy in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:297-305.
6. Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1800-8.
7. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of diabetes and fracture risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
8. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2617-26.
9. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes and fractures across the life span. *Diabetes Care*. 2015;38:1913-20.
10. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes and hip fracture risk. *Osteoporos Int*. 2016;27:219-28.
11. Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. Fracture risk in type 1 and type 2 diabetes. *Bone*. 2020;137:115457.
12. Koromani F, Oei L, Rivadeneira F, et al. Vertebral fractures in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:137-44.
13. Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. BMI and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2014;29:223-33.
14. Turcotte AF, O'Connor S, Morin SN, et al. Obesity and fracture risk. *PLoS One*. 2021;16:e0245501.
15. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. Obesity and fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2023;34:303-15.

16. Scheller EL, Rosen CJ. Marrow adipose tissue. *J Bone Miner Res*. 2014;29:11-9.
17. Patsch JM, Kiefer FW, Varga P, et al. Bone marrow fat in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1812-20.
18. Rapport HAS, 2022 : chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Semaglutide in obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989-1002.
20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide for obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16.
21. Legrand M, Paccou J, Lecerf JM, et al. Bone Health Following Lifestyle-Induced Weight Loss in Individuals With Overweight/Obesity: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring)* 2026;34:19-35.
22. Lipkin EW, Schwartz AV, Anderson AM, et al. The Look AHEAD Trial: bone loss at 4-year follow-up in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2822-9.
23. Johnson KC, Bray GA, Cheskin LJ, et al. The Effect of Intentional Weight Loss on Fracture Risk in Persons With Diabetes: Results From the Look AHEAD Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2017;32:2278-2287.
24. Hofsø D, Hillestad TOW, Halvorsen E, et al. Bone Mineral Density and Turnover After Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass: A Randomized Controlled Trial (Oseberg). *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;106:501-511.
25. Paccou J, Gagnon C, Yu EW, Rosen CJ. Effects of weight-loss interventions on bone health in people living with obesity. *J Bone Miner Res* 2025;40:1319-1331.
26. Zhang Y, Chen G, Wang W, et al. Association of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use with fracture risk in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*. 2025;192:117338
27. Kushner R, Ryan DH, Deanfield J et al. Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: a randomized controlled trial. *Obesity* 2025;33:452-462
28. Hansen MS, Wölfel EM, Jeromdesella S, et al. Once-weekly semaglutide versus placebo in adults with increased fracture risk: a randomised, double-blinded, two-centre, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* 2024;72:102624