



IMPACTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA NA SAÚDE ÓSSEA: CONEXÕES ENTRE METABOLISMO ÓSSEO E METABOLISMO ENERGÉTICO

Thalyson Eduardo Effgen Quartezeni, Sthefany Bispo Cardoso, Gabriel Felipe Azevedo de Moraes, Wilgner Itiel Teixeira Souza, Adriano de Maman Oldra, Clarear Figueiredo Telles, Douglas de Oliveira Subrinho, Livia Cavalcanti Moret, Moisés Silva Campos, Paloma Iracema Banak Zilch, José Herssem Loureto Abrantes Sousa, Lilian Raquel Ramírez Barúa



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p1631-1644>

Artigo recebido em 20 de Abril e publicado em 30 de Maio de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A resistência à insulina tem sido associada a diversos impactos negativos na saúde óssea, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2. Esta revisão investiga a conexão entre metabolismo ósseo e metabolismo energético, analisando como a resistência à insulina pode influenciar a densidade mineral óssea e o risco de fraturas. Foram consultadas bases de dados como Brazilian Journal of Health Review, Scielo e Google Acadêmico, com seleção de artigos publicados entre 2011 e 2023. Os achados indicam que a resistência à insulina está relacionada à redução da formação óssea e ao aumento da reabsorção óssea, além de modular a ação de hormônios e proteínas, como adiponectina e osteocalcina, que desempenham papéis cruciais na homeostase óssea. Além disso, o uso de determinados fármacos para o controle do diabetes pode impactar a saúde óssea, seja de forma benéfica, como a metformina, ou prejudicial, como as tiazolidinedionas. Conclui-se que a interação entre resistência à insulina e metabolismo ósseo é complexa e requer mais estudos prospectivos para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção da osteoporose em indivíduos diabéticos. DESCRIPTORES: Aneurisma cerebral, hemorragia subaracnoidea, factores de riesgo, diagnóstico precoce, manejo multidisciplinario.

DESCRIPTORES: Osteoporose, Fraturas Ósseas, Diabetes Mellitus, Obesidade, Doenças Ósseas.



ABSTRACT

Insulin resistance has been associated with several negative impacts on bone health, especially in individuals with type 2 diabetes. This review investigates the connection between bone metabolism and energy metabolism, analyzing how insulin resistance can influence bone mineral density and fracture risk. Databases such as the Brazilian Journal of Health Review, Scielo, and Google Scholar were consulted, with a selection of articles published between 2011 and 2023. The findings indicate that insulin resistance is related to reduced bone formation and increased bone resorption, in addition to modulating the action of hormones and proteins, such as adiponectin and osteocalcin, which play crucial roles in bone homeostasis. In addition, the use of certain drugs to control diabetes can impact bone health, either in a beneficial way, such as metformin, or in a detrimental way, such as thiazolidinediones. It is concluded that the interaction between insulin resistance and bone metabolism is complex and requires further prospective studies to better understand the mechanisms involved and to develop effective therapeutic strategies for preventing osteoporosis in diabetic individuals.

Keywords: Osteoporosis, Bone Fractures, Diabetes Mellitus, Obesity, Bone Diseases.

Universidade Central del Paraguay – UCP

Ciudad Del Este – Alto Paraná

¹ Acadêmicos de Medicina

² Médica Orientadora



Introdução

No mundo atual, observa-se uma crescente presença de alimentos prejudiciais à saúde no cotidiano das pessoas, como as populares junk foods. Paralelamente, há uma redução significativa na prática de atividades físicas, independentemente da intensidade, o que tem contribuído para o aumento do sedentarismo ao longo dos anos. Como consequência, o percentual de indivíduos obesos têm crescido de forma alarmante nos últimos anos.^{1,2}

Devido a junção desses fatores, observa-se uma taxa de crescimento no número de pessoas que possuem Diabetes Mellitus (DM), especialmente a de tipo 2, e doenças ósseas, sendo a principal, a osteoporose. Mas pessoas que possuem alterações do metabolismo energético possuem uma maior probabilidade de desenvolver alterações no metabolismo ósseo?^{2,3}

O DM é uma doença crônica, incurável, não transmissível, caracterizada pela alteração nos níveis de glicose no sangue, resultante da deficiência de insulina, hormônio produzido pelo pâncreas, por meio das células β pancreáticas. A insulina é responsável por permitir que a glicose proveniente dos alimentos entre nas células para ser convertida em energia, mas quando há DM, devido à falta desse hormônio, a glicose não consegue ser absorvida pelas células, o que resulta em hiperglicemia, levando a maior utilização de proteínas e gorduras pelo organismo, o que pode resultar em perda de peso.⁴

Em 2022 segundo a Federação internacional de Diabetes (IDF), a nível mundial há entre 340.000.000 e 536.000.000 de pessoas com algum tipo de DM. Por meio de estatísticas da própria IDF, se estipula que no ano de 2040 haverá um aumento desses números de 521.000.000 para 821.000.000. De modo geral, se espera um aumento preocupante na prevalência global de DM, tendo em vista que no ano 2000 a porcentagem mundial era de 2,8%, e o estimado para 2040 é de 10,4%.⁵

Existem mais de um tipo de DM, sendo eles a DM de tipo 1 e 2, e a DM gestacional (DMG). Quando há uma DM de tipo 1, pode se dizer que ocorre um embate contínuo na tentativa de regularização da glicemia. Ela ocorre porque quando há uma identificação errônea por parte do sistema imunológico, ele produz autoanticorpos que vão direcionar os linfócitos T a atacarem as células β do pâncreas, acreditando que as mesmas sejam células estranhas, que podem prejudicar o organismo humano, assim gerando um déficit de insulina.⁶

Em caso de DM de tipo 2 (DM2), observa-se um funcionamento inadequado das células β , ocasionando uma redução na secreção de insulina, além do mais, há também uma



resistência periférica dos tecidos ao hormônio, assim ocasionado uma produção exagerada de glicose pelo fígado, e uma menor captação da mesma pelos miócitos, hepatócitos e adipócitos. Caso de ambos coexistirem, o resultado é de uma hiperglicemia aumentada e maior desenvolvimento da DM2.⁷

Na DMG, no primeiro trimestre da gravidez, o crescimento da placenta leva a um aumento na produção de hormônios que antagonizam a ação da insulina, como o estrógeno, a progesterona e a somatotrofina coriônica humana. Em razão desses hormônios, a resistência à insulina aumenta nos segundo e terceiro trimestres, o que leva a uma elevação na produção dela. A DMG pode se instalar quando a demanda por insulina excede a capacidade das células beta do pâncreas de produzi-la.⁸

A osteoporose é a doença esquelética mais comum, está caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela alteração na microarquitetura do tecido ósseo, o que resulta em um aumento significativo do risco de fraturas ósseas. As causas da osteoporose podem ser classificadas em primárias, como a osteoporose pós-menopausa e a senil, e secundárias (por exemplo: a osteoporose diabética e a induzida pelo uso de glicocorticoides). Estima-se que mais de 200.000.000 são afetadas em todo o mundo.^{9,10}

Quando ocorre uma osteoporose de alta remodelação, como a pós-menopausa, há um predomínio da reabsorção óssea, ocasionando uma maior perda de osso por meio dos osteoclastos, células responsáveis pela de reabsorção e decomposição óssea. Já quando se fala de osteoporose de baixa remodelação, como a causada pela idade, predomina-se a diminuição da formação óssea, devido a redução na atividade dos osteoblastos, células encarregadas pela reposição da matriz óssea.^{11,12}

A resistência à insulina, conhecida como um dos principais mecanismos patológicos no DM2, pode desempenhar um papel na evolução da osteoporose. Além disso, é possível que a osteoporose e a resistência à insulina compartilhem mecanismos fisiopatológicos comuns. Evidências científicas sugerem a existência de estudos que investigam essa possível interligação, analisando como esses fatores se relacionam. Mais importante ainda, considera-se a hipótese de que a interação entre esses mecanismos possa influenciar o risco de fraturas em indivíduos com resistência à insulina.¹³

Materiais e Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, cujo objetivo é reunir e analisar publicações científicas relevantes sobre impactos da resistência à insulina sobre a saúde óssea. Esse método foi escolhido por permitir uma abordagem mais detalhada, padronizada e voltada a responder perguntas específicas com maior confiabilidade.

Para a elaboração deste artigo, foram selecionados estudos disponíveis nas renomadas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, reconhecidas pela qualidade e



abrangência de seus conteúdos. A revisão bibliográfica incluiu artigos publicados nos últimos 12 anos (2011-2023), nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram utilizados os descritores “metabolismo ósseo”, “resistência à insulina” e “metabolismo energético”, combinados com operadores booleanos para refinar os resultados.

Em total foram analisados 78 artigos encontrados, onde 54 estudos foram excluídos pelos motivos de serem publicações em idiomas não acessíveis ao pesquisador e/ou não apresentarem relação direta com a tema desenvolvido neste artigo, já os demais 24 foram selecionados devido serem revisões sistemáticas, apresentarem ensaios clínicos e meta-análises, e por terem relação com o tema abordado nesse estudo.

A coleta e análise dos dados foram realizadas por meio da leitura criteriosa dos artigos selecionados, extraíndo informações essenciais, como autoria, ano de publicação, metodologia do estudo e principais achados. A síntese dos resultados foi feita por meio de análise qualitativa, permitindo a comparação entre os estudos. **Resultados**

Resultados e Discussões

Metabolismo Ósseo e sua Regulação

O osso se forma por meio de dois processos principais: ossificação endocondral e intramembranosa. Em ambos, as células mesenquimatosas se agrupam e iniciam processos de diferenciação que incluem a formação de cartilagem (condrogênese) e a produção de osso (osteoblastogênese).¹⁴

No caso da ossificação endocondral, as células mesenquimatosas se transformam em condrócitos, que formam a placa de crescimento cartilaginosa. Essa placa vai sendo progressivamente substituída por osso. A maioria dos ossos do esqueleto humano, como os ossos longos, curtos e irregulares, é formada por esse tipo de ossificação. Contudo, os ossos planos, como os do crânio, face e pelve, surgem pela ossificação intramembranosa, em que as células-tronco mesenquimatosas se diferenciam diretamente em osteoblastos, que irão organizar o tecido ósseo.¹⁴

Independentemente do processo, a formação do osso envolve a ação dos osteoblastos. A produção de colágeno tipo 1, por esses osteoblastos, marca o início da síntese da matriz óssea. O colágeno tipo 1 é a principal proteína da matriz extracelular óssea, proporcionando resistência, elasticidade e uma estrutura para a deposição de outros componentes, como a hidroxiapatita.¹⁴

A renovação óssea é essencial para manter a integridade e a força do osso. A remodelação óssea envolve duas atividades complementares: a formação óssea, realizada pelos osteoblastos, que produzem a matriz orgânica do osso, e a reabsorção óssea, feita pelos osteoclastos, que dissolvem o mineral ósseo e a matriz extracelular.¹⁴



A osteogênese e a angiogênese estão interligadas e são fundamentais no crescimento, remodelação e reparo ósseo. Os osteoclastos podem estimular a angiogênese in vitro por meio da liberação de fatores proangiogênicos, como o VEGF-A (fator de crescimento endotelial vascular A). O VEGF, por sua vez, interage com o RANKL (ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B) para promover a osteoclastogênese.¹⁴

A insulina apresenta um papel anabólico no tecido ósseo, atuando em sinergismo com o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1). Essa ação pode explicar, em partes, a perda de massa óssea observada no DM1. Estudos indicam que a insulina estimula diretamente a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, aumentando a atividade da fosfatase alcalina e a expressão de colágeno tipo I e osteocalcina, além de favorecer a mineralização da matriz óssea.¹⁵

No DM1, sua deficiência leva a uma redução dos marcadores séricos de formação óssea, como procolágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina. Em contrapartida, a terapia intensiva com insulina tem demonstrado efeitos benéficos sobre a saúde óssea, melhorando a densidade mineral óssea (DMO) e aumentando os marcadores de formação óssea.¹⁵

Já adiponectina (um hormônio secretado pelo tecido adiposo visceral, subcutâneo e da medula óssea) desempenha um papel essencial na regulação da homeostase energética e na sensibilidade à insulina. No DM, seus níveis encontram-se reduzidos.¹⁵

Além de possuir uma função metabólica, a adiponectina exerce influência sobre o tecido ósseo, pois seus receptores estão presentes nos osteoblastos, onde estimula a proliferação, diferenciação e mineralização dessas células, ao mesmo tempo em que inibe a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea. Estudos sugerem que níveis mais baixos de adiponectina podem estar associados a maior risco de osteoporose e fraturas, especialmente em indivíduos com DM2.¹⁵

Há uma proteína produzida pelos osteoblastos, que também desempenha um papel importante na interação entre metabolismo ósseo e glicídico, a osteocalcina (OC). Sua secreção é estimulada pela ativação dos receptores de insulina nos osteoblastos, a OC influencia a função das células β pancreáticas, promovendo a proliferação das mesmas e aumentando tanto a secreção quanto a sensibilidade à insulina.¹⁵

Além disso, a OC está envolvida no aumento do gasto energético e na regulação da composição corporal. No DM1, a deficiência de fatores anabólicos prejudica a formação óssea, resultando em menor produção de OC. No DM2, observa-se uma relação inversa entre os níveis dessa proteína e a glicemia, assim como a quantidade de massa gorda. A proporção OC/FAO (fosfatase alcalina óssea) reduzido tem sido associada a um maior risco de fraturas vertebrais em homens com DM2.¹⁵



Discussões

Resistência à Insulina x Saúde Óssea

A relação entre obesidade e DMO é influenciada pela resistência à insulina, a qual está associada a uma menor DMO. De fato, evidências clínicas e experimentais acumuladas sugerem que a resistência à insulina, mediada por sua associação com a gordura visceral, pode desempenhar um papel na fisiopatologia da osteoporose.^{16,17}

Em um estudo transversal da Korea National Health and Nutrition Examination Survey, foi utilizado o HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), um índice amplamente empregado para estimar a resistência à insulina. Os resultados mostraram que, à medida que os valores de HOMA-IR aumentavam (indicando maior resistência à insulina), a força do colo do fêmur diminuía.^{16,17}

Assim, quanto maior o HOMA-IR, pior parece ser a saúde óssea, conforme observado neste estudo transversal. Outro estudo apontou que indivíduos obesos e hiperinsulinêmicos apresentavam níveis de marcadores de renovação óssea entre 17% e 40% mais baixos do que pessoas magras da mesma idade e gênero.^{16,17}

Além disso, as Tiazolidinedionas, uma classe de medicamentos usados para sensibilizar o organismo à insulina no tratamento do diabetes tipo 2, podem ter efeitos negativos nos ossos. Esses fármacos ativam o receptor PPAR γ , que está presente em células da medula óssea, osteoblastos e osteoclastos.¹⁸

Como consequência, comprometem a diferenciação dos osteoblastos e aumentam a produção de gordura na medula óssea. Estudos apontam que o uso dessas medicações pode levar à perda óssea e a um maior risco de fraturas, mesmo em pessoas não diabéticas com resistência à insulina.¹⁸

Por outro lado, nem todas as abordagens terapêuticas seguem totalmente ou exclusivamente esse caminho, por exemplo, os agonistas do receptor do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1), usados no controle do diabetes e da obesidade, podem ter efeitos distintos sobre a saúde óssea. Uma meta-análise indicou que a Liraglutida pode reduzir o risco de fraturas, enquanto a Exenatida pode aumentá-lo. De modo geral, a maioria dos estudos epidemiológicos e experimentais destaca a forte interação entre resistência à insulina e saúde óssea.^{19,20}

Perspectivas Terapêuticas



Existem tratamentos para a DM que vem demonstrando serem úteis para a saúde óssea, como já citado acima, outro fármaco que vale ressaltar é a Metformina, uma biguanida, que é considerada a primeira escolha terapêutica para o DM2. Além de possuir efeito no controle dos níveis de glicose no sangue, há indícios de que a ela também influencia a saúde óssea, em grande parte por meio da ativação da AMPK (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina).²⁰

Pesquisas sugerem que a metformina pode estimular diretamente os osteoblastos primários, favorecendo o aumento da densidade mineral óssea. Além disso, o fármaco parece inibir a diferenciação e a atividade dos osteoclastos, indicando um possível efeito protetor contra a perda óssea.²⁰

Estudos com cobaias animais mostram que camundongos com deficiência de AMPK α -1 apresentam uma densidade mineral óssea reduzida, tanto no osso cortical, quanto no trabecular. Esses achados sugerem que a ativação dessa via pela metformina pode ter um papel relevante na manutenção da estrutura óssea. Outros estudos demonstram que pacientes com DM tratados com esse medicamento tiveram uma taxa de fratura menor, mas ressalta-se que esse achado não tenha sido consistente.²⁰

Há uma meta-análise de ensaios clínicos de forma randomizada que sugerem que os inibidores da dipeptidil peptidase-4 também podem proteger contra fraturas ósseas. Essa adipocina, a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), prejudica a sensibilidade à insulina tanto de forma parácrina, quanto autócrina. Se consta em um estudo que a baixa atividade da DPP-4 pode apresentar um papel protetor no metabolismo ósseo, os pesquisadores desse estudo apontam que uma alta atividade de DPP-4 pode ser um fator de risco para a osteoporose.^{21,22,23}

O tratamento com insulina demonstrou-se ser eficaz na reversão dos efeitos negativos do DM2 na regeneração de defeitos ósseos em ratos. Os ratos Zucker Diabetic Fatty são o modelo estabelecido para o estudo da DM2 e compartilham diversas características da doença óssea diabética observada nos seres humanos, como comprometimento da função osteoblástica, redução da resistência óssea e atraso na cicatrização óssea.²⁴

Para avaliar os efeitos do controle glicêmico, os ratos diabéticos receberam insulina Gargina de ação prolongada uma vez ao dia, durante 3 meses. O tratamento resultou em um aumento da massa óssea no compartimento cortical, já no osso trabecular não houve alterações significativas.²⁴

Além disso, embora o DM2 afete negativamente a cicatrização de defeitos ósseos, a normalização dos níveis glicêmicos por meio da insulina foi capaz de reverter completamente esses prejuízos. Dessa forma, os achados sugerem que o tratamento com insulina pode atenuar os efeitos adversos do DM2 sobre a regeneração óssea, estimulando a atividade osteoblástica e a formação de novo tecido ósseo.²⁴



Conclusão

Os achados desta revisão sugerem que a resistência à insulina exerce um impacto significativo sobre a saúde óssea, contribuindo para a diminuição da densidade mineral óssea e aumentando o risco de fraturas, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2. Evidências apontam que a interação entre metabolismo energético e metabolismo ósseo é complexa e pode ser modulada por fatores hormonais e terapêuticos.

No entanto, estudos prospectivos de longo prazo são necessários para esclarecer de forma mais abrangente essa associação e avaliar com maior precisão o impacto da resistência à insulina na fisiopatologia da osteoporose. Além disso, o efeito de intervenções terapêuticas voltadas para a melhora da resistência à insulina deve ser mais investigado, especialmente no contexto de indivíduos que apresentam simultaneamente resistência à insulina e fragilidade óssea.

Dessa forma, observa-se a necessidade de estudos futuros que avaliem abordagens terapêuticas integradas, visando minimizar os impactos metabólicos e promover a saúde óssea a longo prazo.

Referências

1. Autoria SCIMAGO INSTITUTIONS RANKINGS. Consumo energético proveniente de alimentos ultraprocessados por adolescentes. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(1):e00001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/YT5NtFRWsZhbCdHTh86p3cQ/>
2. Gualano B, Tinucci T. Sedentarismo, exercício físico e doenças crônicas. *Rev Bras Educ Fís Esporte.* 2011;25(spe):37-43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbefe/a/LdkT3DR37Cp8b7SzBXSjfhM/?%20format=pdf&lang=pt>
3. Premaor MO, Brondani JE. Nutrição e saúde óssea: a importância do cálcio, fósforo, magnésio e proteínas. *Rev AMRIGS.* 2016;60(3):253-63. Disponível em: https://web.archive.org/web/20180412032708id_/http://www.amrigs.com.br/revista/60-03/18_1536_Revista%20AMRIGS.PDF
4. Castro RMF de, Silva AM do N, Silva AK dos S da, Araújo BFC de, Maluf BVT, Franco JCV. Diabetes mellitus e suas complicações - uma revisão sistemática e informativa. *Braz J*



Health Rev. 2021;4(1):3349-91. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/24958>

5. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Rev. Finlay. 2022;12(2):168-76. Disponível em:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000200168&lng=es

6. Sampaio VV, Ayres JCZ, Borges LM, Cruz NS, Sabino IM. Diabetes Mellitus tipo 1 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Braz J Health Rev. 2023;6(5):24239-49. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63739>

7. Sampaio VV, Costa GD, Rodrigues GG, Castro HUD, Sampaio VVL. Diabetes Mellitus tipo 2 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Braz J Health Rev. 2023;6(5):24074-85. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63719>

8. Santos Júnior J, Silva A, Oliveira M. A importância da educação física na saúde do idoso. Rev Teste. 2020;10(2):45-50. Disponível em:
<http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistatestes/article/view/1167/1073>

9. Calabrese G, Giordano M, Cirillo F, Polilli E, Cazzaniga M, Pippa L, et al. Immunoporosis: Role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis. Front Endocrinol. 2022 Sep 6;13:965258. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.965258/full>

10. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology. Osteoporosis Foundation [Internet]. 2025 [citado 2025 fev 15]. Disponível em:
<https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/epidemiology>



11. Camargos MSC, Bomfim WC. Osteoporose e expectativa de vida saudável: estimativas para o Brasil em 2008. *Cad Saúde Colet.* 2017;25(1):106-12. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/nbXkq7KbbyHYKXz4QRPL3XD/>
12. Carneiro C, Lima M, Lima A, Lima A, Lima A. Osteoporose - uma doença a ser prevenida em todas as fases da vida. *Res Soc Dev.* 2020;9(10):e9049108425. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8425/8346>
13. Sanches TAF. Diabetes mellitus e osteoporose [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2014. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/handle/10451/24487>
14. Shahi M, Peymani A, Sahmani M. Regulação do metabolismo ósseo. *Rep Biochem Mol Biol.* 2017 abr;5(2):73-82. doi: 10.22034/rbmb.2017.5346273. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5346273/>
15. Sanches TAF. Diabetes mellitus e osteoporose [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2014. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/24487/1/TiagoAFSanches.pdf>
16. Ahn SH, Kim H, Kim BJ, Lee SH, Koh JM. Insulin resistance and composite indices of femoral neck strength in Asians: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(2):185-93. doi:10.1111/cen.12958. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.12958>
17. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldanius P, Lipsanen-Nyman M, Saukkonen T, Pietiläinen KH, Andersson S, Laitinen K, Mäkitie O. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism? A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2155-63. doi: 10.1210/jc.2013-3097. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606073/>
18. Patel JJ, Butters OR, Arnett TR. Agonistas de PPAR estimulam a adipogênese em detrimento da diferenciação de osteoblastos, enquanto inibem a formação e atividade



de osteoclastos. *Cell Biochem Funct.* 2014 jun;32(4):368-77. doi: 10.1002/cbf.3025.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615887/>

19. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, Qu S, Wang J. Risco de fraturas ósseas associado ao tratamento com agonistas do receptor de GLP-1: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Endocrine.* 2015;48(1):107-15. doi: 10.1007/s12020-014-0361-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074632/>

20. Ma C, Tonks KT, Center JR, Samocha-Bonet D, Greenfield JR. Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health. *Clin Obes.* 2018;8(2):131-9. doi:10.1111/cob.12240. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cob.12240>

21. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011 Nov;34(11):2474-6. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/11/2474/28725/Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitors-and-Bone>

22. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011 Jul;60(7):1917-27. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/60/7/1917/14283/Dipeptidyl-Peptidase-4-Is-a-Novel-Adipokine>

23. Zheng T, Yang L, Liu Y, Liu H, Yu J, Zhang X, et al. Plasma DPP4 activities are associated with osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3862-70. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/10/3862/2835810>

24. Picke AK, Gordaliza Alaguero I, Campbell GM, Glüer CC, Salbach-Hirsch J, Rauner M, Hofbauer LC, Hofbauer C. A regeneração de defeitos ósseos e os parâmetros do osso cortical em ratos diabéticos tipo 2 são melhorados pela terapia com insulina. *Bone.* 2016



**IMPACTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA NA SAÚDE ÓSSEA: CONEXÕES ENTRE
METABOLISMO ÓSSEO E METABOLISMO ENERGÉTICO**

Quartezani et al.

jan;82:108-15. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.001. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055107/>