

il Diabete

Vol. 33, N. 4, dicembre 2021



– RASSEGNE

Diabete mellito di tipo 2 e metabolismo osseo: dalla clinica alla fisiopatologia

Osteoporosi, rischio di frattura e diabete mellito di tipo 1

Diabete e osso: fratture, diagnostica e terapia

– EDITORIALI

SGLT-2 inibitori alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: un trattamento costo-efficace?

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Costo-efficacia dell'aggiunta di empagliflozin alla terapia di pazienti diabetici con malattia renale negli Stati Uniti: analisi dei risultati dello studio EMPA-REG

– JOURNAL CLUB

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Una nuova complicanza del diabete: l'osteopatia

– LA VITA DELLA SID

27° Congresso interassociativo AMD- SID Lombardia, 15-16 ottobre 2021

100 anni fa l'insulina, 20 mesi fa la pandemia



il Diabete

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo, Carla Greco
(YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Agostino Consoli (Chieti)

Presidente Eletto

Angelo Avogaro (Padova)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Gloria Formoso (Chieti-Pescara)

Consiglieri

Fabio Broglio (Torino)

Massimo Federici (Roma)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Raffaele Napoli (Napoli)

Massimiliano Petrelli (Ancona)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Anna Solini (Pisa)

Giovanni Targher (Verona)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020

Agostino Consoli (Chieti)

Francesco Purrello (Catania)

Giorgio Sesti (Catanzaro)

Sommario

– RASSEGNE A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

333 **Diabete mellito di tipo 2 e metabolismo osseo: dalla clinica alla fisiopatologia**

Luca D'Onofrio, Riccardo De Fata, Annalisa Zurru, Raffaella Buzzetti

346 **Osteoporosi, rischio di frattura e diabete mellito di tipo 1**

Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati e Alberto Falorni

353 **Diabete e osso: fratture, diagnostica e terapia**

Nicola Napoli, Giulia Leanza

– EDITORIALI A CURA DI SIMONA FRONTONI

372 **SGLT-2 inibitori alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: un trattamento costo-efficace?**

Matteo Monami

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

378 **Costo-efficacia dell'aggiunta di empagliflozin alla terapia di pazienti diabetici con malattia renale negli Stati Uniti: analisi dei risultati dello studio EMPA-REG**

380 **– JOURNAL CLUB A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL**

– AGGIORNAMENTO CLINICO A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

381 **Una nuova complicanza del diabete: l'osteopatia**

Antonio Stefano Salcuni, Maria Carpentieri, Silvia Maria Sciannimanico, Silvia Galasso, Sandra Agus, Claudia Cipri, Miriam Cellini, Fabio Vescini

– LA VITA DELLA SID

386 **27° Congresso interassociativo AMD- SID Lombardia, 15-16 ottobre 2021
100 anni fa l'insulina, 20 mesi fa la pandemia**

PLATINUM CIRCLE



il Diabete

Vol. 33, N. 4, dicembre 2021

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2021 SID

Società Italiana di Diabetologia

ISBN Online 978-88-6923-977-9

ISSN Online 1720-8335

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.



Bononia University Press

Bononia University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Diabete mellito di tipo 2 e metabolismo osseo: dalla clinica alla fisiopatologia

Luca D'Onofrio, Riccardo De Fata, Annalisa Zurru, Raffaella Buzzetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104a>

INTRODUZIONE

Secondo gli ultimi dati riportati negli Atlanti della *International Diabetes Federation* (IDF), 111 milioni di persone anziane (over 65) nel mondo sono affette da diabete mellito, e si stima che questo numero salirà a 276 milioni nel 2045. Queste proiezioni sono particolarmente preoccupanti perché con l'aumentare del numero di persone anziane affette da diabete mellito non solo aumenterà il fardello delle classiche complicanze croniche micro- e macro-vascolari (1), ma ci si aspetta anche che il diabete mellito possa accelerare la patogenesi delle malattie dell'invecchiamento. Tra queste, negli ultimi anni una sempre maggiore attenzione si è posta verso la correlazione tra osteoporosi, aumentato rischio di fratture da fragilità e diabete mellito (2).

In particolare, questa rassegna si concentrerà sulla relazione tra diabete mellito di tipo 2 (DMT2), metabolismo osseo e aumentato rischio di frattura. Saranno prima riassunte le maggiori evidenze cliniche inerenti al rischio di frattura dei soggetti con DMT2, e poi saranno trattati i meccanismi fisiopatologici alla base di questa emergente complicanza del DMT2.

RISCHIO DI FRATTURA E CARATTERISTICHE DEL TESSUTO OSSEO NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Diabete mellito di tipo 2 e rischio di frattura

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti affetti da DMT2, a parità di densità minerale ossea (BMD), presentano un aumentato rischio di frattura, come dimostrato da numerosi studi. Uno studio prospettico condotto in donne di età maggiore di 65 anni arruolate negli USA (*Study of Osteoporotic Fractures*), ha osservato che il rischio di fratture non vertebrali era più elevato nelle donne con DMT2 in modelli corretti per età (RR: 1.22; 1.06-1.41) (3). Anche lo studio prospettico *Health, Ageing, and Body Composition Study*, condotto sempre negli USA in uomini e donne tra i 70 e i 79 anni di età, ha riportato che il DMT2 era associato ad un aumento del rischio di fratture del 64% rispetto ai controlli, anche in modelli corretti per la BMD (4). Altro studio condotto negli USA, il *Women's Health Initiative Observational Study*, ha analizzato i dati di un gruppo di circa 90.000 donne in post-menopausa, riportando che i soggetti con DMT2 avevano un rischio di fratture aumentato del 20% rispetto alle donne senza diabete, nonostante una BMD di base più alta rispetto ai controlli (5). Infine, due grandi metanalisi hanno riassunto le evidenze pubblicate negli ultimi due decenni, mostrando un rischio fino a tre volte maggiore di fratture, in base al sito scheletrico, nei pazienti affetti da DMT2 (6-7). Una revisione sistematica di 16 studi osservazionali europei

e statunitensi, ha mostrato, in entrambi i sessi, un rischio di frattura del femore tre volte maggiore nel DMT2 (7), dato successivamente confermato anche nella popolazione asiatica (8-9).

Per quanto riguarda, nello specifico, il rischio di frattura vertebrale, i dati raccolti nel *Women's Health Initiative Observational Study* hanno evidenziato un aumento del rischio di frattura vertebrale nelle donne con DMT2, con un rischio relativo (RR) di 1,2% (95% CI, 1,1 a 1,3) (5). Anche nel Malmö Preventive Project, studio condotto su una vasta popolazione svedese, è emerso che le donne con DMT2 avevano un rischio di fratture vertebrali aumentato più di tre volte (RR: 3,56, 1,75-7,23; $p=0.001$) rispetto a soggetti senza diabete (10). Relativamente alla popolazione asiatica, uno studio condotto in una coorte di uomini giapponesi con DMT2, di età pari o superiore ai 50 anni, ha mostrato un "Odds Ratio" (OR) pari a 4,73 (95% CI, 2,19-10,2) per le fratture vertebrali dopo correzione per età, BMI e BMD della colonna lombare (11). Recentemente due metanalisi hanno confermato questo dato. La prima, ha raccolto i dati di 8 studi e ha mostrato un rischio raddoppiato di fratture vertebrali, in particolare con un RR di 2,70 (95% CI, 1,34-5,43) per gli uomini e di 1,93 (95% CI, 1,18-3,13) per le donne (12). Una seconda metanalisi condotta invece su 15 studi, comprendente più di 850.000 individui affetti da DMT2 ha rilevato un aumento dell'incidenza delle fratture vertebrali, anche se meno marcata rispetto agli studi precedenti (OR: 1,35; 95% CI, 1,24-1,44) (13). Al contrario, altri studi, condotti su popolazioni occidentali, non hanno confermato l'associazione tra DMT2 e fratture vertebrali tra questi ricordiamo lo *Study of Osteoporotic Fractures* condotto in donne anziane (3), lo studio *Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study* condotto in anziani di sesso maschile e il *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* condotto anch'esso in uomini e donne di età superiore ai 50 anni (14).

Anche i dati riguardanti l'associazione tra DMT2 e fratture non vertebrali e non femorali, sono ad oggi meno consistenti. Se alcuni studi hanno infatti suggerito un'associazione tra diabete e fratture del polso (15), dell'avambraccio (5, 16) e del piede (3, 5), successive metanalisi sembrano non confermare del tutto tali associazioni (6-7).

In generale, sulla base dei dati ad oggi disponibili in letteratura, si può concludere che gli individui affetti da DMT2 sembrano essere esposti ad un maggior rischio di

frattura, variabile in base al sito fratturativo. I dati contrastanti relativi alle fratture vertebrali possono essere attribuiti alle differenze nel disegno degli studi, alle caratteristiche delle popolazioni arruolate e soprattutto al metodo di definizione delle fratture.

Marcatori di turnover osseo nel diabete mellito di tipo 2

Per comprendere i meccanismi fisiopatologici del danno osseo nel diabete, numerosi studi hanno indagato i livelli dei biomarcatori ossei in soggetti con DMT2.

La metanalisi pubblicata nel 2014 da Starup-Linde e coll., ha rilevato che nei pazienti con diabete, rispetto ai controlli sani, i livelli di osteocalcina (OC), un marcatore di formazione ossea, e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX), marcatore di riassorbimento osseo, erano entrambi diminuiti (17). Anche un altro marcatore di formazione ossea, la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), è risultata significativamente diminuita nei pazienti con DMT2 rispetto ai controlli (18).

Un'altra metanalisi condotta da Hygum et al., ha evidenziato che non solo CTX e OC, ma anche il pro-peptide amino-terminale del procollagene tipo 1 (P1NP) era ridotto nei pazienti con DMT2, mentre l'osteoprotegerina (OPG) e la sclerostina erano aumentate (18).

In particolare, le correlazioni tra sclerostina e alcune caratteristiche peculiari della sindrome metabolica (19), hanno permesso di individuare il ruolo preminente di quest'ultima nel metabolismo osseo nei soggetti affetti da DMT2.

Infine, è da considerare anche il ruolo della fosfatasi alcalina ossea. Tale enzima, coinvolto nei processi di mineralizzazione dell'osso, è risultato essere normale o aumentato in alcuni studi, suggerendo un processo di aumentata mineralizzazione della matrice ossea. Questo riscontro giustifica il paradosso di una bassa resistenza ossea a fronte di un aumentata BMD negli individui con DMT2 (20). Tali risultati suggeriscono uno stato di basso turnover osseo nei soggetti con DMT2, confermato da ulteriori prove di analisi isto-morfometriche ossee. È stato osservato nei pazienti con DMT2 un numero ridotto e una forma più immatura delle cellule "osteoblasto-geniche" circolanti, tale dato era inoltre correlato ad una riduzione dell'espressione di Runx2, il principale regolatore della formazione degli osteoblasti (21).

In conclusione, nel DMT2 sembra essere presente un'osteopatia con basso turnover osseo, come suggerito dalla

riduzione dei marcatori di formazione e riassorbimento osseo e dai risultati istomorfometrici.

Densità minerale ossea nel diabete mellito di tipo 2

Le evidenze cliniche suggeriscono una consolidata associazione tra aumentato rischio di frattura e presenza di DMT2. Questa associazione sembra essere presente indipendentemente dai valori di BMD, come anche suggerito da un confronto dei dati raccolti in pazienti affetti da DMT2 rispetto ai pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DM1).

Vestergaard e coll. hanno riportato un aumento del rischio di frattura sia tra i pazienti affetti da DM1 che tra quelli affetti da DMT2. Tuttavia, mentre i pazienti con DM1 mostravano un ridotto Z-score della BMD nella colonna vertebrale e nel femore, i pazienti con DMT2 presentavano un aumento della BMD negli analoghi siti (6), confermando che il DMT2 è caratterizzato da un aumentato rischio di fratture nonostante una BMD da normale ad elevata, sia a livello femorale che a livello della colonna vertebrale (22). Inoltre, a parità di rischio fratturativo è stato riportato un valore più alto del 4-5% di BMD nei pazienti con DMT2 rispetto ai controlli (6). Tale caratteristica non differisce in base al sesso (22-23) ed è valida anche considerando diversi gruppi etnici (23-25).

Per spiegare la discrepanza tra rischio fratturativo e BMD nel DMT2, occorre ricordare che la BMD non tiene conto dei cambiamenti dimensionali dell'osso né permette di discriminare tra osso corticale e osso trabecolare. Per valutare la microarchitettura ossea, è possibile utilizzare altre tecniche di *imaging*, in particolare la tomografia computerizzata quantitativa (QCT), una tecnica di immagini in 3D, o la sua versione ad alta risoluzione (HR-pQCT), che permette la valutazione della BMD volumetrica (vBMD) e prende in considerazione i compartimenti ossei trabecolari e corticali. Utilizzando la QCT in uomini con DMT2, è stato dimostrato che nelle regioni trabecolari una maggiore densità del tessuto osseo compensa la minore superficie ossea (26) e valori più elevati di vBMD sono associati a un minore rischio di fratture vertebrali (27). Burghardt e coll. hanno osservato un deficit di osso corticale tra le donne in post-menopausa con DMT2 (28). Inoltre, sono stati riscontrati risultati analoghi che hanno mostrato una minore densità corticale, una peggiore microarchitettura corticale e una maggiore porosità corticale in donne afroamericane in post-menopausa con

DMT2 (29) e in donne in post-menopausa affette da DMT2 con fratture da fragilità (30). La vBMD corticale più bassa e la porosità corticale più alta sono state confermate anche in un'ampia coorte di pazienti con DMT2 del Framingham Study, indipendentemente dal sesso e dallo stato di obesità, tali parametri erano maggiormente ridotti nei pazienti con una storia di precedenti fratture (31). Recentemente, un vasto studio prospettico del *Bone Microarchitecture International Consortium* (BoMIC), ha dimostrato che i parametri HR-pQCT hanno migliorato la previsione di frattura ossea rispetto alla DEXA e al *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) (32). Pritchard e colleghi, utilizzando la risonanza magnetica, hanno osservato una maggiore porosità corticale e "fori" più grandi all'interno del tessuto osseo trabecolare nei pazienti con DMT2 rispetto ai soggetti senza diabete (33-34).

In sintesi, la microarchitettura ossea alterata e l'aumento della porosità ossea potrebbero essere responsabili dell'aumento del rischio di frattura nei pazienti con DMT2, come dimostrato da diversi studi condotti con diverse tecniche di imaging. Inoltre, ulteriori studi sono necessari per convalidare l'utilizzo della HR-pQCT nella pratica clinica, stabilendo valori di riferimento e valori soglia per il rischio di frattura.

Resistenza ossea nel diabete mellito di tipo 2

Le alterazioni nella microarchitettura e della porosità dell'osso contribuiscono alla compromissione della resistenza ossea in pazienti con DMT2. Infatti, pazienti anziani affetti da DMT2 hanno mostrato una minore resistenza alla compressione e alla flessione in corrispondenza dell'osso corticale a livello del radio e della tibia (26). Studiando i campioni ossei di femore prossimale, Karim et al. hanno riscontrato alterate proprietà biomeccaniche dell'osso corticale in pazienti con DMT2, a sostegno dei risultati che evidenziano una minore resistenza del tessuto osseo nel DMT2 (35). Recentemente, è stata sviluppata una nuova tecnica chiamata "microindentation", che è in grado di testare direttamente le proprietà del tessuto osseo *in vivo*, producendo microfratture a livello metafisario sulla superficie anteriore della tibia e quindi fornendo una misura della resistenza ossea utilizzando l'indice di resistenza del materiale osseo o BMSi (36). I primi ad osservare una riduzione significativa del BMSi in pazienti con DMT2 sono stati Farr e coll., in 30 donne in post-menopausa con una durata della malattia di più

di 10 anni (36). Inoltre, i livelli di HbA_{1c} erano negativamente correlati alla BMSi (36). Questi risultati sono stati confermati anche in donne anziane, di età compresa tra 57 e 80 anni, in uno studio di popolazione condotto a Göteborg, riportando un BMSi inferiore nelle donne con DMT2 rispetto ai controlli (37).

In conclusione, le evidenze fin qui raccolte suggeriscono che una scarsa qualità ossea diminuisce la resistenza ossea e potrebbe condurre ad un aumento della fragilità ossea nei pazienti con DMT2.

METABOLISMO OSSEO E DIABETE MELLITO DI TIPO 2: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E FATTORI DI RISCHIO

Ruolo di obesità ed infiammazione di basso grado

Fino a pochi anni fa, era ampiamente accettato che l'obesità fosse un fattore protettivo in relazione al metabolismo osseo (38), assunto che è stato di recente messo in discussione.

L'obesità determina un maggiore carico meccanico (positivo per la BMD) ma anche una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie che possono causare fragilità scheletrica.

Gli osteoblasti e gli adipociti condividono gli stessi precursori cellulari, poiché hanno origine da una comune cellula staminale mesenchimale (MSC), ma seguono vie di differenziazione differenti. La via di segnalazione Wnt/ β -catenina stimola la differenziazione dell'osteoblasta, mentre il recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR- γ) induce l'adipogenesi. L'espressione dell'mRNA di PPAR- γ nel tessuto adiposo è aumentata durante l'obesità e l'aumentato livello di PPAR- γ può essere coinvolto nella ridotta formazione ossea (39).

Non tutti i depositi di grasso sono uguali: il tessuto adiposo viscerale è associato all'infiammazione cronica e alla produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF α), rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo. Il tessuto adiposo viscerale è coinvolto nello sviluppo della sindrome metabolica e del diabete, e prove crescenti sottolineano che quest'ultimo è responsabile di un'associazione negativa con BMD (40). Inoltre, IL-6 e TNF α promuovono il riassorbimento osseo, stimolando l'attività degli osteoclasti attraverso l'up-regolazione della via RANKL/RANK/OPG (41).

Tuttavia, i dati sulla correlazione tra IL-6 e metabolismo osseo sono contrastanti. Da un lato l'IL-6 è stata collegata ad un aumento del riassorbimento osseo, aumentando l'osteoclastogenesi, ed è stato suggerito che l'IL-6 sierica e il polimorfismo genico dell'IL-6 possano avere un ruolo nella riduzione della BMD (42). D'altra parte, è stato osservato che IL-6 può anche stimolare la differenziazione dei progenitori mesenchimali verso gli osteoblasti con un effetto positivo sulla formazione ossea in condizioni di maggiore turnover osseo (43).

Dati contrastanti sono stati anche raccolti circa il ruolo delle adipochine sul metabolismo osseo, in particolare di adiponectina, leptina e grelina.

L'adiponectina è ridotta nei soggetti obesi (44). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'attività dell'adiponectina promuove l'osteoblastogenesi e inibisce la formazione degli osteoclasti (45). Essendo l'adiponectina un ormone insulino-sensibilizzante, una riduzione dei suoi livelli porterebbe ad una diminuzione dell'effetto anabolico dell'insulina, con un ruolo dannoso nella crescita ossea (46).

La leptina è prodotta dalle cellule adipose e il suo ruolo principale è quello di sopprimere l'appetito. L'obesità porta ad una riduzione della sensibilità alla leptina, con conseguente aumento dei livelli nei soggetti obesi. La leptina mostra un effetto anabolico diretto sugli osteoblasti e sembra prevenire la differenziazione degli osteoclasti aumentando i livelli di OPG (47). Nella maggior parte degli studi la leptina è stata correlata positivamente alla BMD, anche se questa associazione talvolta non è indipendente dalla massa grassa (47). Inoltre, è stato osservato che la somministrazione di leptina in soggetti obesi, oltre alla riduzione del peso, determinava anche un effetto protettivo sulla densità ossea e un aumento della massa ossea, suggerendo un effetto anabolico sull'osso (47). Infine, livelli ridotti di leptina sono stati trovati anche in soggetti con fratture ossee (48).

La grelina è un ormone prodotto nel tratto gastrointestinale e agisce principalmente a livello ipotalamico regolando l'appetito con un'azione inversa rispetto alla leptina. La grelina sarebbe anche coinvolta nel metabolismo osseo, modulando la formazione ossea, agendo sulla differenziazione e la funzione degli osteoblasti (49). Uno studio mostra una associazione positiva con la BMD trabecolare nelle donne in post-menopausa, ma non con la BMD totale o corticale (50), anche se successive anali-

si non hanno confermato alcuna relazione tra grelina e BMD (51, 52).

Sul versante ormonale, l'obesità si correla con bassi livelli di vitamina D (53). Data la natura liposolubile di questo ormone, questo potrebbe riflettere probabilmente un effetto di diluizione volumetrica.

L'obesità è inoltre correlata all'ipogonadismo in un circolo vizioso, in cui una condizione è potenzialmente causa dell'altra (54). Mentre le basse concentrazioni di testosterone totale circolante nell'obesità modesta riflettono principalmente le ridotte concentrazioni di SHBG (globulina legante l'ormone sessuale), l'obesità più marcata può portare a una vera soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare (HPT) (55). Questo a sua volta si riflette sull'osso, dato il ruolo cruciale che gli ormoni gonadici svolgono nella formazione ossea (56).

Infine, se da un lato l'aumentata espressione dell'enzima aromatasi osservato nei soggetti obesi (57) ha contribuito a spiegare l'iniziale presunto effetto protettivo dell'obesità sul metabolismo osseo suggerito dai valori di BMD, di recente è stato osservato che nelle donne obese i livelli dei recettori alfa degli estrogeni ($ER\alpha$), che correlano con l'attività mitocondriale degli adipociti, sono ridotti (58-59), facendo ipotizzare una riduzione della funzionalità estrogenica anche sul metabolismo osseo.

Ruolo dell'iperinsulinemia e dell'insulino-resistenza

Il DMT2 è caratterizzato da iperinsulinemia e insulino-resistenza, considerati i tratti distintivi della malattia. Come detto in precedenza, l'aumento della BMD nei pazienti DMT2 è correlato all'aumento del BMI, ma tale correlazione potrebbe essere spiegata in parte anche dagli alti livelli di insulina osservati in questi pazienti.

Studi trasversali hanno dimostrato che esiste una correlazione positiva tra insulina e BMD (60), come suggerito dall'associazione di alti livelli di BMD nella maggior parte delle condizioni cliniche caratterizzate da iperinsulinemia, quali ad esempio la sindrome metabolica (61).

D'altra parte la resistenza all'insulina potrebbe giocare un ruolo rilevante nel deterioramento osseo nel DMT2. È stato osservato come l'alterazione della risposta all'insulina negli osteoblasti possa avere un impatto negativo sulla massa e sulla qualità dell'osso, aumentando la porosità corticale, e che la resistenza all'insulina possa ampliare tali alterazioni (62-63). A supporto di tale ruolo, uno studio condotto in persone con valori di glicemia

nella norma ha mostrato come la sensibilità all'insulina correli con valori maggiori di BMD, indipendentemente da e dopo aggiustamento per BMI (64). Questa evidenza è supportata anche dai dati ottenuti da un'ampia coorte di più di 3.000 uomini coreani di età ≥ 20 anni, nei quali l'insulino-resistenza (valutata dall'HOMA-IR) e i livelli di insulina plasmatica a digiuno erano negativamente correlati con la BMD (65).

Studi epidemiologici hanno tuttavia riportato dati contrastanti a tal proposito, suggerendo anche un effetto di protezione (15) o un effetto neutro (66) dell'insulino-resistenza sul rischio di frattura. Inoltre, lo studio di coorte prospettico *Health, Aging and Body Composition* condotto in adulti anziani senza diabete ha rilevato come una maggiore resistenza all'insulina sia associata ad una maggiore BMD; nello stesso studio non è stata trovata alcuna associazione con l'incremento o il rischio di frattura dopo correzione per BMI e per BMD (67).

In conclusione, sebbene insulino-resistenza ed iperinsulinemia siano caratteristiche proprie del DMT2, non sono state ottenute evidenze definitive sul loro ruolo nel metabolismo osseo ed ulteriori studi prospettici sono necessari per valutare a fondo questa relazione.

Ruolo della glucotossicità

Effetto dell'iperglicemia su formazione e riassorbimento osseo

Osteoblasti. L'iperglicemia sembra svolgere un effetto negativo sulle cellule MSC e sulle cellule stromali del midollo osseo (BMSC), riducendone vitalità e capacità replicativa (68), influenzando il processo differenziativo verso l'adipogenesi, attraverso l'attivazione del PPAR γ e l'aumento dell'espressione della ciclina D3 (69). Altri meccanismi coinvolti potrebbero essere dovuti all'alterazione della via PI3K/Akt, responsabile della formazione ossea, causato dall'aumentata produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), determinata dall'iperglicemia (25), e della via WNT/ β -catenina, anch'essa ridotta (70). Questi dati sembrano essere associati a un'iperglicemia cronica piuttosto che a quella acuta.

Osteociti. Queste cellule sono le principali produttrici nell'osso di sclerostina, che inibisce la via metabolica del WNT, uno dei più importanti regolatori della formazione ossea (71). Risultati preclinici mostrano un aumento dei livelli di sclerostina nelle cellule MLO-Y4 dopo l'esposizione in vitro a iperglicemia, AGEs (72), ROS e TNF α (73).

Come mostrato in precedenza, è stato evidenziato come la sclerostina sia aumentata nei pazienti con diabete mellito (74).

Osteocalsti. Il diabete e l'iperglicemia potrebbero influenzare il metabolismo osseo favorendo l'attività osteoclastica. Studi in modelli animali di DMT2, hanno riportato un aumento della funzione degli osteoclasti supportato da un'elevata attività di TRAP e della catepsina K (75), aumentati livelli di RANKL e una diminuzione del livello di OPG (76). Tuttavia, un piccolo numero di studi mostra un'alterata mineralizzazione ossea (77) e una riduzione della BMD (78), senza alcuna differenza significativa nella funzione degli osteoclasti rispetto ai controlli (77). Recentemente, Cai e coll. hanno osservato che concentrazioni elevate di glucosio, sopprimendo la segnalazione AMPK/mTOR/ULK1, riducono il processo di autofagia degli osteoclasti, con un significativo impatto sulla formazione e sulla funzione degli stessi (79).

AGE e "collagenopatia diabetica"

L'elasticità, la resistenza e la forza dell'osso sono strettamente dipendenti dal tipo di legami crociati tra le molecole di collagene adiacenti, mentre la componente minerale della matrice ossea fornisce la rigidità al tessuto (25). L'iperglicemia presente nel DMT2 potrebbe avere un effetto negativo diminuendo l'attività della lisil-ossidasi (LOX), responsabile della prevenzione dell'eccessivo accumulo di cross-link enzimatici nel processo fisiologico di mineralizzazione (25). I prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) sono il risultato di una catena di reazioni chimiche iniziata con la glicazione delle proteine, tali composti sono elevati nei soggetti con DMT2, in particolare a livello dell'osso corticale (35).

La formazione di AGEs all'interno delle fibre di collagene potrebbe influenzarne negativamente le proprietà meccaniche, contribuendo ad aumentare la fragilità scheletrica. In particolare, studi *in vitro* hanno suggerito che gli AGEs interagendo con il loro recettore RAGE, espresso sugli osteoblasti, possano influenzare negativamente l'attività di queste cellule (25).

In particolare, tra i tipi di AGEs, la pentosidina sierica è stata vista essere correlata positivamente con il rischio di frattura, determinando una riduzione della resistenza sotto sforzo del tessuto osseo (80-81). Il RAGE secretorio endogeno (esRage) ha una relazione inversa con il rischio di fratture vertebrali in pazienti con DMT2 (82); mentre la

carbrossimetilisina (CML) predice l'incidenza di frattura del femore in soggetti anziani (83).

Tuttavia, questi risultati devono essere valutati con cautela poiché le metodiche di immunodosaggio utilizzate per analizzare gli AGEs (principalmente la pentosidina) hanno un basso grado di sensibilità e specificità a causa di numerosi fattori interferenti.

Ruolo del sistema incretinico

È ben noto come il sistema incretinico sia alla base di un fine meccanismo regolatorio tra stomaco, intestino e pancreas. Tale sistema è compromesso nel DMT2 e, mentre il GIP sembra essere normale o addirittura elevato nel DMT2, il GLP-1 stimolato dai pasti è ridotto. Sebbene svolgano la loro funzione nel coordinare l'attività di stomaco, intestino e pancreas, sembrano avere un ruolo anche in altri processi fisiologici.

Il GIP è un ormone di 42 amminoacidi, secreto dalle cellule K delle regioni prossimali dell'intestino tenue (duodeno e digiuno prossimale) (25) e il suo meccanismo d'azione inizia con l'attivazione di uno specifico recettore accoppiato alla proteina G (GIPR) espresso da diverse cellule, non solo dalle cellule beta pancreatiche e dagli adipociti, ma anche da osteoclasti (84), osteoblasti (85), osteociti e condrociti (25). Il GIP promuoverebbe la proliferazione degli osteoblasti, aumentando l'espressione del collagene di tipo 1 e l'attività dell'ALP (86). Prove contrastanti sono state raccolte finora sull'azione del GIP sull'attività degli osteoclasti (84, 87).

Una ridotta massa corticale e resistenza ossea sono state trovate in topi privi del recettore GIP (88) e in topi knockout del recettore GIP sono state trovate proprietà meccaniche alterate della matrice ossea, BMD e il rapporto di legami incrociati collagene maturo/immaturo (89).

Come per il GIP, anche il recettore GLP-1 è stato riscontrato in diverse linee cellulari oltre alle isole pancreatiche. In particolare, Nuche-Berenguer ha messo in evidenza che il GLP-1 interagisce con gli osteoblasti attraverso un recettore accoppiato a GPI/IPG (GLP-1R) (90). Il meccanismo d'azione del GLP-1 sull'osso non è ancora del tutto chiaro. Il GLP-1 sembra indurre la differenziazione osteogenica delle cellule staminali derivate dall'adipe (91) e sembra essere anche in grado di ridurre gli osteoclasti attraverso un percorso dipendente dalla calcitonina (90).

Come evidenze indirette del ruolo del GLP1 sul metabolismo osseo, è possibile analizzare i risultati di studi e metanalisi che hanno valutato l'impatto dei farmaci analoghi del GP1 mettendo in evidenza un effetto neutro se non addirittura positivo di questi farmaci sul rischio fratturativo nei pazienti con DMT2 (92-95).

Ruolo delle complicanze acute e croniche del diabete mellito di tipo 2

Un numero limitato di studi ha messo in relazione le complicanze acute e croniche del DMT2 e il rischio di frattura, condizione strettamente correlata all'aumentato rischio di caduta che queste complicanze determinano. In particolare, grandi studi come *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53* (SAVOR-TIMI 53) e *The Health Improvement Network* (THIN) hanno riscontrato che il rischio di frattura è associato agli eventi ipoglicemici maggiori (96-97).

Per quanto concerne le complicanze croniche del diabete, la polineuropatia diabetica, come la retinopatia diabetica, determinano un'alterata stabilità posturale con conseguente aumentato rischio di cadute (98). Anche complicanze cardiovascolari sia acute sia croniche come ictus, e vasculopatia periferica, possono aumentare il rischio di sincope e di caduta. Inoltre, un possibile nesso fisiopatologico tra alterato metabolismo osseo e patologia vascolare è stato suggerito da alcune evidenze sia precliniche che cliniche. Infine, anche nei pazienti con malattia renale è stato riscontrato un aumento significativo del rischio di fratture vertebrali, verosimilmente dovuto all'alterazione dei livelli di vitamina D e ormone paratiroideo (99).

A tal proposito, è stato riscontrato che pazienti con DMT2, hanno livelli ridotti di PTH e di Vitamina D, con conseguente bassa formazione ossea e ridotto riassorbimento osseo (99). Infine, uno studio giapponese ha dimostrato che bassi livelli di PTH nel DMT2 potrebbero aumentare il rischio di frattura vertebrale (99).

Ruolo del tessuto adiposo midollare

L'età, le condizioni ambientali e di salute contribuiscono alle modificazioni tissutali anche a livello del midollo osseo (43). In particolare, lo sviluppo del tessuto adiposo midollare è un fenomeno fisiologico legato all'età che comprende la trasformazione da un midollo attivo

(ematopoietico/midollo rosso), ad uno meno attivo (grasso/giallo) (43). La componente adiposa del midollo osseo può agire come un tessuto sensibile all'insulina, legato al metabolismo energetico, perché esercita funzioni genetiche e metaboliche simili al tessuto adiposo bruno (100). In un modello murino di DMT2, la perdita ossea è stata associata ad un aumento dell'adiposità del midollo osseo (101). Molti studi hanno suggerito che nei pazienti con fratture ossee e diabete, la composizione del tessuto adiposo del midollo osseo, in particolare l'aumento della saturazione degli acidi grassi, potrebbe avere un ruolo determinante (100). Inoltre, è stata trovata un'associazione tra il livello circolante di sclerostina e una maggiore adiposità midollare vertebrale negli uomini, suggerendo un coinvolgimento della funzione degli osteociti nell'adipogenesi midollare (102). Queste osservazioni propongono che la perturbazione del microambiente del midollo osseo potrebbe aumentare l'adipogenesi a spese dell'osteoclastogenesi (25).

Ruolo della sarcopenia

La sarcopenia è stata definita dal *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* come una malattia del muscolo caratterizzata da un declino della massa muscolare scheletrica, della forza muscolare e delle prestazioni fisiche (103). Occorre sottolineare che la sarcopenia conduce ad un aumento del rischio di cadute e conseguentemente di fratture ossee (104). Il rischio di sviluppare sarcopenia è tre volte superiore nei pazienti con DMT2 rispetto agli individui senza diabete (105). Uno dei possibili nessi causali di questa correlazione risiederebbe nella resistenza all'insulina, che riduce la sintesi delle proteine muscolari, aumenta la degradazione delle proteine e dell'adipe intramuscolare (98). Prova indiretta del ruolo della performance muscolare nel diabete è suggerito da una metanalisi, che ha dimostrato come gli interventi di esercizio volti ad aumentare l'equilibrio e la forza degli arti inferiori diminuiscano le lesioni legate alla caduta nei pazienti diabetici (106).

Negli ultimi anni un entusiasmo crescente è sorto per le evidenze raccolte circa il ruolo e l'azione dell'irisina, nuova miochina correlata all'esercizio fisico. Colaianni e coll. hanno dimostrato che l'iniezione di irisina in topi maschi promuove la formazione ossea, diminuisce il numero di osteoclasti e aumenta la massa e la resistenza dell'osso corticale, soprattutto nella densità minerale del

tessuto corticale, nella circonferenza periostale, nel momento d'inerzia polare e nella resistenza alla flessione, senza però influenzare l'osso trabecolare (107). Inoltre, studi trasversali hanno confermato che bassi livelli di irisina erano associati a fratture vertebrali in donne in post-menopausa (25, 108).

CONCLUSIONI

In conclusione, è evidente che il DMT2 si associa ad una rilevante compromissione della salute ossea. Diversi meccanismi, come descritto, concorrono al danno osseo nel diabete, come l'iperglicemia ed il suo impatto a livello cellulare, la formazione degli AGEs, l'infiammazione cronica, la compromissione del sistema incretinico, del metabolismo del calcio e la sarcopenia. Inoltre, non è da sottovalutare l'impatto di obesità, ipoglicemia e complicanze croniche del diabete sul rischio di caduta e di frattura ossea.

In ambito clinico, al fine di fornire al personale sanitario strumenti più affidabili nella valutazione del rischio di frattura del paziente con DMT2, sono stati proposti alcuni sistemi correttivi dell'algoritmo FRAX, che calcola il rischio fratturativo a 10 anni (109). Inoltre, un recente *consensus statement* pubblicato dalla Società Italiana di Diabetologia in collaborazione con le principali società scientifiche che si occupano di metabolismo osseo ed osteoporosi ha redatto un sistema di raccomandazioni basato su uno schema ABCD&F, dall'inglese (A)ge, (B)MD, (C)omplications, (D)uration of disease, & (F)ractures (110), che sottolinea i diversi fattori da prendere in considerazione nella valutazione e nel trattamento della fragilità ossea nei soggetti con DMT2. In particolare:

Età: l'associazione tra rischio di frattura e il DMT2 sembra essere presente già ad età meno avanzate rispetto alla popolazione generale, suggerendo una gestione del diabete volta al raggiungimento di target più ambiziosi in giovane età (prevenzione delle complicanze) e meno stringente in età avanzata (prevenzione di ipoglicemia e cadute).

BMD: una riduzione della BMD rappresenta un fattore di rischio indipendente per le fratture.

Complicanze: Prevenzione e gestione delle complicanze tipiche del diabete come neuropatia periferica e la retinopatia diabetica, associate ad un aumento del rischio di cadute e fratture.

Durata e Trattamento: nei pazienti con DMT2, l'uso di alcuni farmaci ipoglicemizzanti è stato associato ad un aumento del rischio di frattura; perciò si dovrebbero evitare farmaci in grado di determinare ipoglicemie quali le sulfaniluree o il trattamento insulinico intensivo. Valutare sempre un adeguato apporto di calcio e vitamina D nel caso in cui il paziente ne sia deficitario. In caso di osteoporosi, nei soggetti con DMT2 si suggerisce di iniziare terapia specifica per un T-score <2.0 o in presenza di una frattura vertebrale o dell'anca.

Fratture: la presenza di fratture pregresse è un noto fattore di rischio per l'osteoporosi, sono necessarie delle misure di prevenzione delle fratture secondarie che includono la terapia farmacologica e la valutazione del rischio cadute.

Infine, anche questa complicanza emergente del diabete ci ricorda ancora una volta come sia fondamentale non concentrare l'attenzione clinica soltanto sulla ricerca di un buon controllo glicemico, ma quanto sia cruciale valutare la salute globale dei pazienti con diabete, mettendo in campo una gestione multifattoriale volta alla prevenzione di tutte le possibili complicanze di questa malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 162: 108078, 2020.
2. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein MML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(2): 159-73, 2016.
3. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan; 86(1): 32-8.
4. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 165(14): 1612-7, 2005.
5. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Ob-

- servational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9): 3404-10, 2006.
6. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18(4): 427-44, 2007.
 7. 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* 166(5): 495-505, 2007.
 8. Koh W-P, Wang R, Ang L-W, Heng D, Yuan J-M, Yu MC. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care* 33(8): 213-5, 2010.
 9. Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Meng N-H, Chen C-C, Yang S-Y, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul; 30(7): 1338-46.
 10. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 17(7): 1065-77, 2006.
 11. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24(4): 702-9, 2009.
 12. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop* 40(6): 1299-307 2016.
 13. 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* 43(1): 137-44, 2020.
 14. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multi-centre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 18(4): 784-90, 2003.
 15. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, van Daele PLA, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16(12): 1713-20, 2005.
 16. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24(7): 1198-203, 2001.
 17. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 25(6): 1697-708, 2014.
 18. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176(3): R137-57, 2017.
 19. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum Sclerostin and Bone Turnover in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 103(5): 1921-8, 2018.
 20. Starup-Linde J, Vestergaard P, Vestergaard P, Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus — A systematic review. *Bone* 82: 69-78, 2015.
 21. 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* 97(9): 3240-50, 2012.
 22. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 27(5): 319-32, 2012.
 23. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz A V, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 19(7): 1084-91, 2004.
 24. Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord* 18(1): 61, 2018.
 25. Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of Bone Fragility in Patients with Diabetes. *Calcif Tissue Int* 100(2):122-32, 2017.
 26. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz A V, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 25(2): 285-91, 2010.

27. Napoli N, Schwartz A V, Schafer AL, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, et al. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 63-9, 2018.
28. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz A V, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11): 5045-55, 2010.
29. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 26(2): 673-9, 2015.
30. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz A V, Joseph GB, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 28(2): 313-24, 2013.
31. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu C-T, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 54-62, 2018.
32. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(1): 34-43, 2019.
33. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, Beattie KA, Inglis D, Ioannidis G, et al. Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 14(1): 114, 2013.
34. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, Beattie KA, Inglis D, Ioannidis G, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(1): 83-91, 2012.
35. Karim L, Moulton J, Van Vliet M, Velie K, Robbins A, Malekipour F, et al. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone* 114: 32-9, 2018.
36. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 29(4): 787-95, 2014.
37. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellström D, Rudäng R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 32(5): 1062-71, 2017.
38. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 503(1): 20-7, 2010.
39. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health* 13(6): 544, 2016.
40. Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr* 101(2): 337-43, 2015.
41. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56(4): 1010-3, 2007.
42. Park JH, Park KH, Cho S, Choi YS, Seo SK, Lee BS, et al. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. *Menopause* 20(7): 747-53, 2013.
43. Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T, Lin SC, Mocharla H, DeTogni P, et al. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians* 110(6): 559-74, 1998.
44. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5): 1930-5, 2001.
45. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35(4): 842-9, 2004.
46. Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin J, Lam JBB, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 150(8): 3603-10, 2009.
47. Reid IR, Baldock PA, Cornish J. Effects of Leptin on the Skeleton. *Endocr Rev* 39(6): 938-59, 2018.

48. Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K, Woloszczuk W, Oberhollenzer F, et al. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med* 117(12): 952-6, 2004.
49. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 20(5): 790-8, 2005.
50. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The INCHIANTI study. *Bone* 47(6): 1001-5, 2010.
51. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96(9): 2703-13, 2011.
52. Mpalaris V, Anagnostis P, Anastasilakis AD, Goulis DG, Doumas A, Iakovou I. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? *Maturitas* 88: 32-6, 2016.
53. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24(6): 389-94, 2017.
54. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MC, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev* 20(8): 1148-58, 2019.
55. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(1), 2018.
56. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 69(4): 189-92, 2001.
57. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab* 60(1): 174-7, 1985.
58. Nilsson M, Dahlman I, Rydén M, Nordström EA, Gustafsson J-A, Arner P, et al. Oestrogen receptor alpha gene expression levels are reduced in obese compared to normal weight females. *Int J Obes (Lond)* 31(6), 2007.
59. Zhou Z, Moore TM, Drew BG, Ribas V, Wanagat J, Civelek M, et al. Estrogen receptor α controls metabolism in white and brown adipocytes by regulating *Polg1* and mitochondrial remodeling. *Sci Transl Med* 12(555), 2020.
60. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 19(12): 1388-92, 1996.
61. Christensen JD, Lungu AO, Cochran E, Collins MT, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 99(8): E1493-500, 2014.
62. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Azuma Y, et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 105(7): 935-43, 2000.
63. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 142(2): 309-19, 2010.
64. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med* 17(2): 124-9, 2000.
65. Shin D, Kim S, Kim KH, Lee K, Park SM. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* 99(3): 988-95, 2014.
66. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 57(10): 2057-65, 2014.
67. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer ES, Barbour KE, Black DM, et al. Effect of Insulin Resistance on BMD and Fracture Risk in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
68. Rinker TE, Hammoudi TM, Kemp ML, Lu H, Temenoff JS. Interactions between mesenchymal stem cells, adipocytes, and osteoblasts in a 3D tri-culture model of hyperglycemic conditions in the bone marrow microenvironment. *Integr Biol (Camb)* 6(3): 324-37, 2014.
69. Wang A, Midura RJ, Vasanji A, Wang AJ, Hascall VC. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. *J Biol Chem* 289(16): 11410-20, 2014.
70. Hie M, Iitsuka N, Otsuka T, Tsukamoto I. Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of *Sost* and *Dkk1* and inhibition of Akt activation. *Int J Mol Med* 28(3): 455-62, 2011.
71. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280(20):19883-7, 2005.
72. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, Sugimoto T. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well

- as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 461(2): 193-9, 2015.
73. Kang J, Boonananantasarn K, Baek K, Woo KM, Ryoo H-M, Baek J-H, et al. Hyperglycemia increases the expression levels of sclerostin in a reactive oxygen species- and tumor necrosis factor-alpha-dependent manner. *J Periodontal Implant Sci* 45(3): 101-10, 2015.
 74. 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* 97(5): 1737-44, 2012.
 75. Hie M, Shimono M, Fujii K, Tsukamoto I. Increased cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase expression in bone of streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 41(6): 1045-50, 2007.
 76. Won HY, Lee J-A, Park ZS, Song JS, Kim HY, Jang S-M, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS One* 6(3): e18168, 2011.
 77. Hamann C, Goettsch C, Mettelsiefen J, Henkenjohann V, Rauner M, Hempel U, et al. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301(6): E1220-8, 2011.
 78. Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone* 42(2): 372-9, 2008.
 79. Cai Z-Y, Yang B, Shi Y-X, Zhang W-L, Liu F, Zhao W, et al. High glucose downregulates the effects of autophagy on osteoclastogenesis via the AMPK/mTOR/ULK1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 503(2): 428-35, 2018.
 80. Hunt H, Torres A, Palomino P, Marty E, Saiyed R, Cohn M, et al. Altered tissue composition, microarchitecture, and mechanical performance in cancellous bone from men with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 34(7): 1191-1206, 2019.
 81. 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* 93(3): 1013-9, 2008.
 82. Tamaki J, Kouda K, Fujita Y, Iki M, Yura A, Miura M, et al. Ratio of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products to Pentosidine Predicts Fractures in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 103(1): 85-94, 2018.
 83. Lamb LS, Alfonso H, Norman PE, Davis TME, Forbes J, Muench G, et al. Advanced Glycation End Products and esRAGE Are Associated With Bone Turnover and Incidence of Hip Fracture in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 103(11): 4224-31, 2018.
 84. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding K-H, Xie D, Kang B, et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(2): E543-8, 2007.
 85. Nissen A, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T, Holst JJ, Hartmann B. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11): E2325-9, 2014.
 86. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6): 2131-57, 2007.
 87. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, et al. Gastric Inhibitory Polypeptide as an Endogenous Factor Promoting New Bone Formation after Food Ingestion. *Mol Endocrinol* 20(7): 1644-51, 2006.
 88. Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D, Mabileau G. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality. *Bone* 56(2): 337-42, 2013.
 89. Gaudin-Audrain C, Irwin N, Mansur S, Flatt PR, Thorens B, Baslé M, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor deficiency leads to modifications of trabecular bone volume and quality in mice. *Bone* 53(1): 221-30, 2013.
 90. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 225(2): 585-92, 2010.
 91. Jeon YK, Bae MJ, Kim JI, Kim JH, Choi SJ, Kwon SK, et al. Expression of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor during Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 29(4): 567-73, 2014.
 92. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz A V, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 26(8): 2073-89, 2015.
 93. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 48(1): 107-15, 2014.

94. Driessen JHM, Vries F, Onzenoort H, Harvey NC, Neef C, Bergh JPW, et al. The use of incretins and fractures – a meta analysis on population based real life data. *Br J Clin Pharmacol* 83(4): 923-6, 2017.
95. Cheng L, Hu Y, Li Y, Cao X, Bai N, Lu T, et al. Glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* e3168, 2019.
96. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, Scirica BM, Yanuv I, Rozenberg A, et al. Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 38(11): 2142-50, 2015.
97. Ntouva A, Toulis KA, Keerthy D, Adderley NJ, Hanif W, Thayakaran R, et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 180(1): 51-8, 2019.
98. Rasmussen NH, Dal J. Falls and Fractures in Diabetes-More than Bone Fragility. *Curr Osteoporos Rep* 17(3): 147-56, 2019.
99. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(4): 1277-84, 2012.
100. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz A V, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 28(8): 1721-8, 2013.
101. Devlin MJ, Van Vliet M, Motyl K, Karim L, Brooks DJ, Louis L, et al. Early-onset type 2 diabetes impairs skeletal acquisition in the male TALLYHO/JngJ mouse. *Endocrinology* 155(10): 3806-16, 2014.
102. Ma Y-HV, Schwartz A V, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, et al. Circulating sclerostin associated with vertebral bone marrow fat in older men but not women. *J Clin Endocrinol Metab* 99(12): E2584-90, 2014.
103. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48(1): 16-31, 2019.
104. Macgilchrist C, Paul L, Ellis BM, Howe TE, Kennon B, Godwin J. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 27(2): 162-8, 2010.
105. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 33(7): 1497-9, 2010.
106. Chapman A, Meyer C, Renehan E, Hill KD, Browning CJ. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analyses. *J Diabetes Complications* 31(3): 631-45, 2017.
107. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(39): 12157-62, 2015.
108. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Briganti SI, et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(4): 615-9, 2015.
109. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, et al. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. *Calcif Tissue Int* 97(1), 2015: 50-7.
110. Napoli N, Incalzi RA, De Gennaro G, Marcocci C, Marfella R, Papalia R, et al. Bone fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopa. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(5): 1375-90, 2021.

Osteoporosi, rischio di frattura e diabete mellito di tipo 1

Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati e Alberto Falorni

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazio4b>

INTRODUZIONE

La prevalenza del diabete mellito (DM) è globalmente in crescita, e con esso le complicanze legate alla malattia, che impattano notevolmente sulla salute dei pazienti e sulla spesa medica.

Oltre alle ormai note patologie cardiovascolari, neuropatiche e renali, le fratture da fragilità sono sempre più largamente riconosciute come ulteriori complicanze legate al diabete, al punto che si è soliti utilizzare il termine di “osteopatia diabetica” per definire la fragilità ossea nel contesto della malattia diabetica e i meccanismi fisiopatologici correlati (1, 2).

EPIDEMIOLOGIA

Il rischio di frattura è significativamente più alto nelle persone con DM rispetto alla popolazione generale (rischio relativo RR: 1,32; 95% CI, 1,17-1,48; $p < 0,001$), come evidenziato da un'ampia metanalisi su 25 studi (16 prospettici e 9 retrospettivi) che ha compreso un totale di oltre sette milioni di soggetti, pubblicata nel 2019 (3).

Più precisamente, il DM è associato ad un aumentato rischio di fratture d'anca (RR: 1,77; 95% CI, 1,56-2,02; $p < 0,001$) e di caviglia (RR: 1,24; 95% CI, 1,10-1,40; $p < 0,001$) (3).

I pazienti con DM di tipo 1 (DMT1) presentano un aumentato rischio per tutte le fratture pari a 1,51 (95% CI, 1,35-

1,68; $p < 0,001$). Tale rischio è aumentato in tutte l'età e in entrambi i sessi (3).

Più in dettaglio, il rischio è 4,35 (95% CI, 2,91-6,49; $p < 0,001$) per la frattura d'anca, 1,83 (95% CI, 1,41-2,39; $p < 0,001$) per le fratture dell'arto superiore (dalla spalla al gomito) e 1,97 (95% CI, 1,24-3,14; $p = 0,004$) per le fratture di caviglia (3). Inoltre, i soggetti con DMT1 presentano una prevalenza più elevata di fratture vertebrali rispetto ai soggetti sani di controllo (24,4% vs 6,1%) (4).

Emergono delle chiare differenze all'interno del contesto stesso della malattia diabetica, in quanto i pazienti con DMT1 presentano un rischio fratturativo significativamente maggiore rispetto a quelli con DM di tipo 2 (DMT2) (1,24; 95% CI, 1,08-1,41; $p = 0,002$) (3, 5).

I risultati dello studio prospettico *Nurses' Health Study* evidenziano che l'incidenza delle fratture d'anca risulta essere pari a 383 per 100.000 in soggetti con DMT1 con età media di 65 anni, circa sei volte più alta rispetto alla popolazione sana di controllo e due volte e mezzo più alta rispetto alla popolazione affetta da DMT2 (6).

Lo studio retrospettivo THIN (*The Health Improvement Network*) conferma un numero complessivo di fratture più alto nei soggetti con DMT1 rispetto alla popolazione non diabetica (8,6% vs 6,1%) (7). Il rischio fratturativo aumenta ulteriormente con l'invecchiamento ed inoltre il THIN è stato il primo studio ad evidenziare che tale rischio comincia a crescere già durante l'età infantile nei soggetti con DMT1. Infatti, sebbene il picco di massa ossea venga

raggiunto alla fine della terza decade di vita, è noto che la massa ossea comincia ad accrescere durante l'adolescenza in relazione con lo spurt puberale. Questa risulta essere una fase molto delicata poiché è proprio durante questi anni (cioè prima dei 18 anni di età) che la maggior parte dei pazienti con DMT1 comincia ad avere anomalie della massa ossea; intervenire con eventuali terapie specifiche già in questa fase potrebbe avere un effetto positivo sul futuro rischio fratturativo che condizionerà la vita di questi soggetti (7-8).

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

La patogenesi della fragilità ossea associata a DM, anche se non del tutto chiarita, risulta essere certamente di tipo multifattoriale (1) (Tab. 1). Non può essere infatti spiegata dalla sola riduzione della BMD (Bone Mineral Density) che nei soggetti con DMT1 arriva fino al 22-37% (2, 5). È stata documentata una correlazione significativa tra riduzione della BMD e la presenza di complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia) seppur in assenza di associazione tra BMD e valore dell'HbA1c (2, 5). Vi è senz'altro una certa discrepanza "temporale" tra i vari studi pubblicati, in quanto alcuni affermano che la riduzione della BMD sia per lo più presente in soggetti con lunga durata di malattia, mentre altri riportano la presenza di osteopenia già alla diagnosi di DM (2, 9-10). È interessante notare come la BMD nei soggetti con DM2 sia invece superiore del 5-10% rispetto ai soggetti sani di controllo sebbene vi sia un'importante eterogeneità statistica negli studi. Tali soggetti presentano comunque un aumentato rischio di frattura dovuto verosimilmente alla ridotta forza e resistenza ossea causate dalle variazioni della microarchitettura del tessuto osseo nel corso della malattia (5).

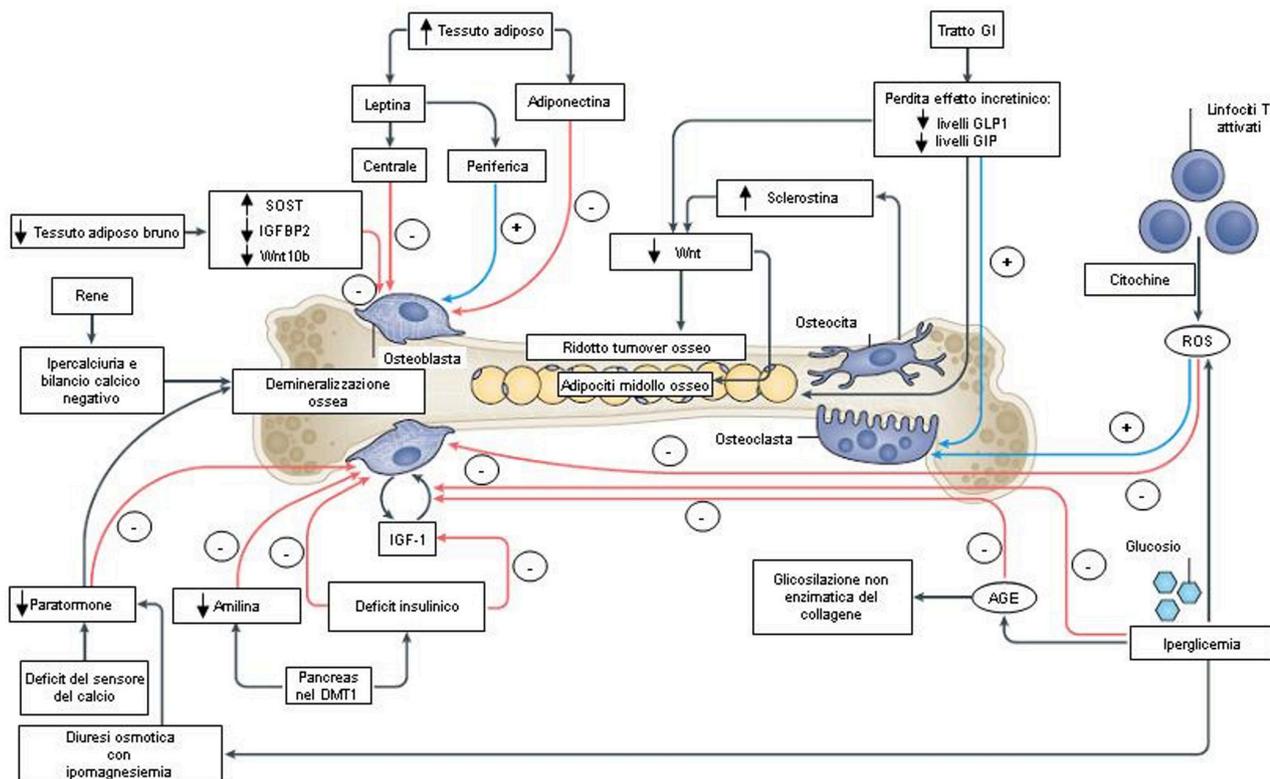
I soggetti con DMT1 presentano un aumento della fragilità ossea già dall'età infantile (7-8). Molti studi hanno evidenziato una riduzione del turnover osseo nei bambini con DMT1 con presenza di bassi livelli di osteocalcina (markers di sintesi ossea) ma anche di fosfatasi alcalina ossea e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) (markers di riassorbimento osseo) (Fig. 1). I livelli più bassi di tali marker risultano presenti in pazienti con chetoacidosi all'esordio e con scarso controllo glicemico; si nota invece un incremento in soggetti con buoni outcome glicemici e in coloro che utilizzano la terapia insulinica infusione sottocutanea (CSII) (8).

Tabella 1 ♦ **Fattori di rischio per frattura in soggetti con DMT1**

FATTORI ASSOCIATI AD OSTEOPOROSI
Autoimmunità associata allo sviluppo di DMT1
Non adeguato controllo glicometabolico con iperglicemia
Deficit insulinico
Ipoglicemia (iatrogena)
Nefropatia diabetica
Neuropatia diabetica
Diarrea
Malattie concomitanti (malattia di Basedow, malattia di Addison, malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, amenorrea, pubertà ritardata, disturbi del comportamento alimentare)
Ipomagnesiemia con ipoparatiroidismo
Ipercalciuria e bilancio negativo del calcio
FATTORI ASSOCIATI AL RISCHIO DI CADUTE
Ipoglicemia (iatrogena)
Nicturia
Alterazioni del visus per retinopatia o cataratta
Disturbi dell'equilibrio per neuropatia, ulcere plantari, amputazioni
Ipotensione ortostatica (per neuropatia autonoma cardiaca)
Alterata motilità articolare per artropatie

Alcuni studi hanno evidenziato una condizione di lieve "ipoparatiroidismo" nei soggetti con DMT1 che potrebbe contribuire alla riduzione del turnover osseo. La secrezione di paratormone (PTH) può essere alterata da un deficit del sensore del calcio o da una condizione di ipomagnesiemia, relativamente comune in soggetti con DM (2, 11). Inoltre, bassi livelli di PTH correlano con livelli ridotti di osteocalcina, CTX e TRAP5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b) (un ulteriore marker di riassorbimento osseo) (2, 12) (Fig. 1).

Uno studio (13) ha evidenziato un'alterata regolazione nella trascrizione della sclerostina da parte del PTH in soggetti con DMT1 o DMT2 rispetto a soggetti sani di con-

Figura 1 ♦ Meccanismi molecolari e cellulari di demineralizzazione ossea nel DMT1. Mod da (2)


trollo. Elevati livelli di sclerostina possono essere potenzialmente associati ad alterata funzione e sopravvivenza degli osteociti, che costituiscono la più ampia componente cellulare coinvolta nel rimodellamento del tessuto osseo, con conseguente compromissione della guarigione delle microfratture e successivo accumulo delle stesse fino allo sviluppo di fratture maggiori (2, 13).

Sia studi *in vitro* sia studi *in vivo* hanno dimostrato che l'insulina esercita un importante effetto anabolico sull'osso (2, 14). Modelli animali con DMT1 mostrano un difetto nella sintesi di tessuto osseo rispetto a animali di controllo che viene corretto dall'infusione di insulina (2, 15).

Il deficit insulinico è associato a bassi livelli e/o ridotta azione di IGF-1 con una conseguente riduzione dell'attività osteoblastica (Fig. 1). Ciò sarebbe da attribuire all'elevata concentrazione di AGE (Advanced Glycation End-products) che indurrebbero una ridotta sensibilità degli osteoblasti allo stimolo anabolico di IGF-1 con conseguente deficit di crescita e funzione di questa classe cellulare, e consensuale riduzione del legame con la matrice di collagene (2, 16-17).

La produzione degli AGE, elevata soprattutto nei soggetti DM con scarso controllo glicemico, e la successiva attivazione del recettore ad essi associato (RAGE) accresce la produzione di citochine infiammatorie e di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

TNF-alfa, IL-1 e IL-6 sono maggiormente presenti in pazienti con DMT1 o DMT2 rispetto a soggetti sani di controllo. Tali citochine a loro volta stimolano la produzione di ROS e producono un effetto sinergico sulla differenziazione e funzionalità di osteociti, osteoblasti ed osteoclasti, andando potenzialmente ad aumentare il rischio di frattura dei soggetti con DM (2, 18-19).

La carenza insulinica e il successivo scompenso glicometabolico concorrono inoltre alla comparsa di glicosuria che, per un meccanismo di diuresi osmotica, produce un aumento dell'ipercalcemia con effetti negativi ossei oltre che renali. Studi effettuati alcuni decenni fa dimostrarono che il trattamento insulinico determina una riduzione della calciuria indotta dall'ottimizzazione dei valori glicemici e la conseguente riduzione della glicosuria (2, 20-21).

Insieme all'insulina, le cellule beta del pancreas secernono amilina e i soggetti con DMT1 presentano anche una carenza di questo ormone (22). L'amilina può contribuire ad esercitare un effetto anabolico a livello osseo; tuttavia i risultati ottenuti da studi effettuati su modelli animali non sono univoci e necessitano di ulteriori conferme sperimentali in futuro (2, 23).

Molti studi hanno investigato il rapporto tra DM e vitamina D, altro protagonista fondamentale coinvolto nel metabolismo osseo. Bassi livelli di 25OH-vitamina D e di 1-25OH-vitamina D sono stati riportati in soggetti con nuova diagnosi di DMT1, indipendentemente da età, controllo metabolico e stagione in cui venivano raccolti i dati (24-25).

Inoltre, è stato anche evidenziato come soggetti con oltre cinquant'anni di DM presentino spesso livelli sufficienti di vitamina D (superiori a 30 ng/mL), suggerendo un potenziale ruolo protettivo nel decorso della malattia diabetica (26-27). D'altra parte, i livelli sierici di 25OH-vitamina D sono considerati un buon marcatore di buone condizioni fisiche generali, il che può spiegare come livelli più alti di questo ormone si associno a malattia diabetica di lunga durata.

Particolare attenzione è stata posta sul potenziale ruolo immunomodulatorio della vitamina D, in quanto è noto che le cellule del sistema immunitario esprimono il VDR (il recettore nucleare della vitamina D). La vitamina D, infatti, stimola la produzione di IL-10 (interleuchina anti-infiammatoria) da parte delle cellule dendritiche con consensuale riduzione della produzione di TNF-alfa e IL-12, permette la differenziazione dei macrofagi verso il fenotipo M2 anti-infiammatorio e regola la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. Nel contesto più generale delle patologie autoimmuni (tra cui rientra anche il DMT1), la vitamina D sembra indurre la differenziazione dei linfociti T nativi verso il fenotipo T-helper 2 e il fenotipo T-cells regolatorie. È stato quindi ipotizzato un potenziale ruolo positivo della vitamina D sulla riduzione del processo di insulite e sulla progressione del danno beta cellulare, ma al momento mancano solidi dati da studi clinici controllati e randomizzati (26, 28-29).

Essendo una malattia autoimmune, il DMT1 è spesso associato ad altre patologie che insorgono con un meccanismo patogenetico simile nel contesto di sindromi che prendono il nome di Sindromi Polighiandolari Autoimmuni (SPA). Alcune di queste patologie sono correlate con

una riduzione dei livelli di vitamina D che, come già detto, impatta negativamente sul tessuto osseo e ne aumenta la fragilità.

L'insufficienza surrenalica primitiva (o malattia di Addison) può associarsi al DMT1 nel 2-4% di SPA I (o sindrome di Whitaker) e fino al 50% di casi di SPA II (o sindrome di Schmidt). I pazienti con malattia di Addison presentano bassi livelli di vitamina D (30) in quanto la tipica iperpigmentazione cutanea (causata dalla maggior produzione di POMC, proormone da cui originano sia l'ACTH che la melanocortina) rende più complicata l'attivazione dei precursori della vitamina D con i raggi solari (31). Anche il morbo celiaco accompagna il DMT1 nella già citata SPA II e anche nella SPA IIIA. Questi pazienti presentano spesso un deficit di vitamina D causato dal malassorbimento intestinale.

RUOLO DELLE COMPLICANZE E DELL'IPOGLICEMIA

Nei soggetti con DM, ed in particolare in quelli con DMT1, è stata documentata un'associazione significativa tra fratture e complicanze legate alla malattia, spiegata da una maggiore incidenza nella microarchitettura ossea e, soprattutto, da una maggiore propensione alla caduta. Complicanze microvascolari, come la neuropatia (riduzione della forza muscolare, andatura irregolare, instabilità posturale), retinopatia (calo del visus), nefropatia (riduzione della forza muscolare causata dall'alterato metabolismo della vitamina D), e complicanze macrovascolari come l'insufficienza cardiaca (sincope) incrementano il rischio di caduta e quindi il rischio di frattura (32).

Un altro elemento che può aumentare la propensione alle cadute è l'ipoglicemia (definita come il riscontro di valori glicemici <70 mg/dL).

Recenti dati epidemiologici confermano che la frequenza di ipoglicemia lieve nei pazienti con DMT1 può arrivare fino a due episodi alla settimana (33). È ormai noto che vi è un sistema di controregolazione all'ipoglicemia costituito da meccanismi ormonali, cognitivi e comportamentali, organizzati in maniera gerarchica. Infatti, il primo meccanismo che emerge è quello della secrezione degli ormoni controregolatori dell'insulina, e quindi glucagone, cortisolo e catecolamine. Cortisolo e catecolamine hanno di per sé un effetto negativo sulla massa ossea, e quindi una maggior incidenza di ipoglicemia comporta una maggior esposizione dell'osso a questi ormoni. D'al-

tro canto, ipoglicemie frequenti possono incrementare il rischio di ulteriori ipoglicemie nell'ambito della cosiddetta HAAF (Hypoglycemia Associated Autonomic Failure) o Sindrome di Cryer, che predispone alla comparsa di franchi episodi di ipoglicemia asintomatica (o Hypoglycemia Unawareness) (34), e quindi ad un maggior rischio di cadute.

GESTIONE DEL RISCHIO FRATTURATIVO NEL PAZIENTE CON DMT1

Come anche espresso dal recente documento intersocietario (SID-SIE-SIGG-SIOT) rilasciato sul rischio di frattura nei soggetti con DM, la DXA rimane il gold standard per la diagnosi di osteoporosi nei soggetti con DMT1 (1). Essendo la DXA una metodica che si avvale di una bassa emissione di raggi-X, può essere effettuata anche in età pediatrica (1).

Le indicazioni all'esecuzione della DXA sono le seguenti: 1) soggetti con DMT1 di età superiore a 50 anni; 2) in soggetti con età inferiore a 50 anni, presenza di fattori di rischio quali complicanze micro o macrovascolari, controllo glicemico non ottimale (HbA_{1c} >8%), familiarità per fratture da fragilità, durata di malattia di almeno 26 anni e celiachia (in questo specifico caso l'esame DXA dovrebbe essere preso in considerazione già dalla tarda adolescenza come anche indicato dalla International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (1, 27, 34-35). A completamento, è importante ricordare che nei pazienti con età inferiore a 50 anni si deve valutare lo Z-score invece del T-score (1). Insieme alla DXA, è fondamentale eseguire un'accurata anamnesi sul rischio di frattura e sugli elementi che possono accrescere la fragilità ossea (assunzione di calcio con l'alimentazione, livelli ematochimici di 25OH-vitamina D, malassorbimento, ecc.).

Nei pazienti che lamentano dolore intenso alla colonna vertebrale (soprattutto se insorto in maniera acuta), che presentano anamnesi positiva per frattura in altri siti ossei o che presentano T o Z-score <-2.0 a livello della colonna o del femore è consigliato effettuare un esame morfometrico vertebrale, mediante RX o DXA in modo semi-quantitativo (1).

La diagnosi radiologica può avvalersi anche di altri approcci strumentali come la TC o la RMN.

Il *Fracture Risk Assessment Trial* (FRAX) e il *Derived Fracture Risk Assessment* (DeFRA) possono essere molto utili per stimare

il rischio di frattura, ma non vi sono al momento soglie specifiche per i pazienti con il DMT1. Infatti questi algoritmi sottostimano il rischio di frattura in soggetti con DM (36). Può essere idoneo l'utilizzo del *Trabecular Bone Score* (TBS), ma non vi sono ancora dati sufficienti nella situazione particolare della malattia diabetica (1).

Infine, e a maggior ragione nei pazienti con DMT1, è fondamentale considerare la consensuale assunzione di farmaci che potenzialmente aumentano il rischio di caduta (antipertensivi, diuretici, benzodiazepine, antidepressivi) e/o riducono la massa ossea o aumentano il rischio di frattura (inibitori di pompa protonica, glucocorticoidi, eccesso di ormoni tiroidei, antiretrovirali, inibitori dell'aromatasi, terapia di deprivazione androgenica) (1, 37).

BIBLIOGRAFIA

1. La fragilità ossea nel paziente con diabete mellito. Documento intersocietario SID-SIE -SIGG-SIOT, dicembre 2020.
2. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanism of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 13: 208-19, 2017.
3. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 9:e024067, 2019.
4. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36: 1635-40, 2013.
5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a meta analysis. *Osteoporosis Int* 8: 427-44, 2007.
6. Janghorbani M, Feskanich D, Willet WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 29: 1573-78, 2006.
7. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care* 38: 1913-20, 2015.
8. Ching Chen S, Shepherd S, McMillan M, McNeilly J, Foster J, Choong Wong S, Robertson KJ, Faisal Amhed S. Skeletal fragility and its clinical determinants in children with Type 1 Diabetes. *J Endocrinol Metab* 104: 3585-94, 2019.

9. Hampson G et al. Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: 1314-20, 1998.
10. Mastrandrea LD et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 31: 1729-35, 2008.
11. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C & Transbol I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 96: 81-6, 1981.
12. Reyes-Garcia R et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 50: 47-52, 2013.
13. Gennari L. et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1737-44, 2012.
14. Yang J, Zhang X, Wang W & Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct* 28: 334-41, 2010.
15. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR & Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 37: 482-90, 2005.
16. McCarthy AD, Etcheverry SB & Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 38: 113-22, 2001.
17. Terada M et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 22: 17-23, 1998.
18. Gilbert L et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 141: 3956-64, 2000.
19. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 31: 266-300, 2010.
20. Raskin P, Stevenson MM, Barilla DE, Pak CC. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clinical Endocrinology* 9: 329-35, 1978.
21. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C & Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 10: 341-44, 1993.
22. Napoli N, et al. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol* 690783, 2014.
23. Cornish J & Naot D. Amylin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr Pharm Design* 8: 2009-21, 2002.
24. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49: 2847-52, 2006.
25. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 37: 680-3, 2005.
26. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes mellitus. *Front Horm Res* 50: 161-76, 2018.
27. Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, Tinsley LJ, Napoli N, Khamaisi M, et al. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetologica* 54: 479-88, 2017.
28. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol* 39: 3147-59, 2009.
29. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 74: 657-61, 1984.
30. Penna-Martinez M et al. Vitamin D status and pathway genes in five European autoimmune Addison's disease cohorts. *Eur J Endocrinol* 184: 373-81, 2021.
31. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's Disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 34(1): 101379, 2020.
32. Jehnens MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporosis Int* 30: 1663-70, 2019.
33. Porcellati F, Lucidi P, Marinelli Andreoli A, Bolli GB, Fanelli CG. Ipglicemia: fisiopatologia e clinica. *Il Diabete* 29(4): 378-99, 2017.
34. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. Glucose control in diabetes: targets and therapy. In: *Technological Advances in the Treatment of Type 1 Diabetes*. Volume editors Bruttomesso D, Grassi G. *Frontiers in diabetes* 24: 1-10, 2015.

35. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone* 125: 194-9, 2019.
36. Schwarz AV et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fractures in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305: 2184-92, 2011.
37. Vestergaard P. Drugs Causing Bone Loss. *Handb Exp Pharmacol* 262: 475-97, 2020.

Diabete e osso: fratture, diagnostica e terapia

Nicola Napoli, Giulia Leanza

Università Campus Bio-Medico di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104c>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una patologia caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue. Le principali forme di diabete sono il diabete di tipo 1 (DMT1), causato da un'alterata produzione di insulina conseguente a un processo autoimmune contro le beta cellule pancreatiche, e il diabete di tipo 2 (DMT2), principalmente causato da insulino-resistenza. Nell'ultimo atlante del Diabete, pubblicato dalla *International Diabetes Foundation* nel 2017, è stato stimato che nel mondo 425 milioni di persone soffrono di diabete e questo numero è destinato a crescere fino a 693 milioni entro il 2045 (1). Il problema più gravoso del diabete è dovuto alle numerose complicanze, che costituiscono il 60-70% dei costi del sistema sanitario nazionale collegati alla patologia (1) e che portano a una riduzione delle aspettative e della qualità di vita. Infine, oltre alle ben note complicanze diabetiche micro e macrovascolari, è recentemente emerso un aumentato rischio di fratture da fragilità sia per il DMT1 che per il DMT2 (2).

DIABETE DI TIPO 1 E RISCHIO DI FRATTURA

Gli attuali studi epidemiologici concordano nello stabilire che il rischio di frattura è sostanzialmente aumentato negli individui affetti da DMT1, più di quello che potrebbe essere spiegato da una leggera diminuzione della densità minerale ossea (BMD); effettivamente, una riduzione di

1-SD dell'area della BMD corrisponderebbe a un incremento doppio del rischio di frattura dell'anca (3).

In un'ampia metanalisi, che ha incluso 7.185.572 partecipanti provenienti da 16 studi di coorte prospettici e 19 studi retrospettivi, è emerso che gli individui affetti da DMT1 avevano un rischio totale di sviluppare fratture maggiore di 1,5, un rischio di fratture degli arti superiori aumentato di 1,8 e un rischio di fratture alla caviglia superiore a 2 rispetto ai non diabetici (4). Rispetto al DMT2, il DMT1 era associato a un maggiore rischio di sviluppare fratture dell'anca e della caviglia. Non risultava invece nessun aumento nel rischio di frattura del polso e delle vertebre. Metanalisi precedenti riportavano invece un aumento del rischio di sviluppare qualsiasi frattura variante da 3,2 a 6,3 (5-6), rischio di sviluppare fratture d'anca aumentato da 3,8 a 6,9 (7, 6, 8) e rischio di fratture spinali di 2,9 (6). Nel DMT1 l'associazione tra BMD ed emoglobina glicata (HbA1c) è ancora materia di discussione. Una possibile spiegazione dei dati discordanti è che la relazione tra BMD e controllo glicemico è multifattoriale e quindi potrebbe essere difficilmente rilevata dalle metodiche statistiche tradizionali. Eller-Vainicher et al. (9) hanno adottato uno speciale approccio matematico, definito Artificial Neural Networks (ANNs), per studiare 175 soggetti diabetici e 151 controlli concordanti per età e BMI. Gli autori hanno stabilito che i soggetti affetti da TD1 avevano una ridotta BMD femorale e spinale. Inoltre, è risultata di interesse l'associazione indipendente tra BMD spinale,

BMI e dose di insulina giornaliera, mentre è stata riscontrata un'associazione diretta tra BMD femorale e clearance della creatinina.

Pochi studi hanno investigato la prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche nel DMT1. In uno studio di Zhukouskaya et al., i soggetti affetti da DMT1 avevano una minore BMD sia a livello spinale che femorale e un' aumentata prevalenza di fratture vertebrali rispetto ai controlli (24,4 vs 6,1%) (10). Età, durata di malattia, età di insorgenza del diabete, HbA1c, BMD e prevalenza di complicanze croniche non differivano nei pazienti affetti e non affetti da fratture vertebrali. Al contrario, in un recente studio di Leanza et al. è emerso che i pazienti affetti da DMT1 e in presenza di fratture multiple non vertebrali avevano una maggiore HbA1c, durata di malattia, e clearance della creatinina rispetto ai pazienti non fratturati (11). Infine, è emerso anche che l'elevata prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche era associata alla presenza di DMT1 indipendentemente dalla BMD (10), suggerendo che un'alterata qualità ossea potrebbe contribuire all'aumento del rischio di fratture.

DIABETE DI TIPO 1 E TURNOVER OSSEO

Sono a disposizione pochi dati riguardo l'istomorfometria ossea e la misura dei markers biochimici di formazione/mineralizzazione produce risultati variabili. Uno studio caso-controllo di 18 pazienti affetti da DMT1 con diversi livelli di emoglobina glicata e ampi intervalli di durata di malattia ha evidenziato differenze non significative tra i diabetici e i controlli in termini di parametri istomorfometrici (12). Tuttavia, il gruppo dei pazienti affetti da DMT1 con una storia familiare positiva alle fratture tendeva ad avere parametri istomorfometrici che suggerivano un ridotto turnover osseo rispetto ai pazienti non fratturati.

Non sono stati prodotti dati significativi riguardo i markers biochimici di riassorbimento osseo in DMT1. In alcuni studi, i markers di riassorbimento erano inalterati o lievemente elevati. Una review sistematica e studi di metanalisi che hanno valutato i markers di turnover osseo nel diabete non hanno rilevato alcuna differenza nel procollagen type 1 N propeptide (P1NP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid (TRAP), osteoprotegerin and n-terminal telopeptide (NTX) (13).

La sclerostina, un potente inibitore di formazione ossea, risultava significativamente elevata e C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) e osteocalcina (OCN) risultavano invece significativamente più bassi nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. I livelli di OCN venivano influenzati dalla concentrazione di glucosio nel plasma mentre l'HbA1c aveva un effetto significativo sulle alterazioni di sclerostina.

Nonostante le evidenze supportino il concetto il DMT1 sia caratterizzato da un ridotto turnover osseo, cosa riflettono i marcatori ossei nel DMT1 e qualora possano predire il rischio di frattura è ancora da chiarire. Per esempio, è stata riportata un'associazione inversa tra i livelli di sclerostina e il rischio di frattura nel DMT1 (14).

In contrasto con i dati sui modelli animali, diversi studi in pazienti affetti da DMT1 non hanno riscontrato un aumento significativo del grasso midollare osseo, probabilmente a causa del limitato numero di soggetti inclusi negli studi (15-16).

DIABETE DI TIPO 2 E RISCHIO DI FRATTURA

Anche nei soggetti affetti da DMT2 il rischio di frattura è elevato, sebbene non quanto nel DMT1. Ampi studi di coorte come *The Study of Osteoporotic Fractures* (17) e in particolare *The Women's Health Initiative Observational Study* (18) hanno confermato un moderato incremento del rischio di frattura (da 1 a 2 volte superiore). Quest'ultimo studio riporta un elevato rischio di frattura corretto per età a livello di tutti i siti scheletrici eccetto per braccio/polso/mano. Una metanalisi derivante da studi di coorte ha confermato che il rischio di frattura in pazienti affetti da DMT2 è superiore a 1,24 rispetto ai soggetti non diabetici (19). Tuttavia, metanalisi complete hanno confermato un rischio di frattura dell'anca raddoppiato nel DMT2 (4-5). Inoltre, si è evidenziata l'associazione tra DMT2 e rischio di frattura del braccio superiore e della caviglia, mentre il rischio di fratture spinali sembra essere simile a quello dei soggetti non diabetici (4, 20).

Ci sono evidenze limitate che il diabete, sia il DMT1 che il DMT2, ritardi la guarigione delle fratture cliniche quasi il doppio che in assenza di diabete (21-22). In aggiunta, i pazienti affetti da DMT2 hanno un aumento del 30% della mortalità in seguito a fratture rispetto ai controlli e un significativo incremento assoluto del rischio di morte (23).

DIABETE DI TIPO 2 E TURNOVER OSSEO

Come per il DMT1, anche il DMT2 è accompagnato da una ridotta formazione e rimodellamento osseo. In un piccolo ma interessante gruppo di 8 soggetti diabetici (età 37-67, durata del diabete 2-36, 6 affetti da DMT2) è stata effettuata una biopsia dell'osso trans-iliaco a causa della ridotta BMD. L'analisi istomorfometrica ha evidenziato una riduzione dello spessore dell'osteoides, una ridotta superficie di mineralizzazione e grado di apposizione minerale ossea (24). Studi condotti dal gruppo del Dr. Rubin alla Columbia University hanno evidenziato che i pazienti affetti da DMT2 avevano una ridotta superficie mineralizzata, formazione ossea e superficie osteoblastica (n=9) (25). Nei pazienti diabetici rispetto ai controlli rilevarono anche una ridotta espressione genica di RUNX2 e un'associazione inversa tra i livelli di glucosio nel sangue e il grado di mineralizzazione ossea (25). I markers biochimici di rimodellamento osseo sono anch'essi inferiori nel DMT2 rispetto ai non diabetici. Diversi studi hanno dimostrato infatti che i markers di formazione ossea P1NP e OCN, così come il marker di riassorbimento osseo CTX, sono più bassi nei soggetti con DMT2 rispetto ai controlli (26). La riduzione dei markers di formazione ossea risultava superiore nel DMT2 rispetto al DMT1 (26). Inoltre, Starup-Linde et al. hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione inversa tra il controllo glicemico (HbA1c) e i livelli di OCN, e un trend simile sia per il CTX che per il P1NP (26). È stato inoltre ipotizzato che il diabete alteri la guarigione dei microdanni ossei e che questo possa predisporre gli individui diabetici a subire più fratture (24). I livelli circolanti di sclerostina sono aumentati nel DMT2 contribuendo probabilmente al ridotto turnover osseo (27-28). In aggiunta, in alcuni studi, i livelli di sclerostina sono stati associati a un aumento del rischio di frattura. (29-30). Osteoprotegerina, NTX and bone-specific alkaline phosphatase (ALP) non presentano differenze significative tra i pazienti diabetici e la popolazione di controllo (31). Un alterato metabolismo del glucosio è associato, nelle donne a ridotti livelli di OCN (32), CTX e P1NP, negli uomini (33-34) a un ridotto β -CTX e P1NP (34), suggerendo che anche il prediabete sia associato a un ridotto turnover osseo (14).

EFFETTO DELLE TERAPIE DIABETICHE SUL METABOLISMO OSSEO

Metformina

Le guide internazionali sulla cura e gestione del diabete indicano la metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento del DMT2 e suggeriscono anche un ruolo di prevenzione per lo sviluppo della patologia quando si è in presenza ancora di pre-diabete. Studi clinici e pre-clinici evidenziano un buon profilo di sicurezza della metformina sulla salute ossea. Studi preclinici dimostrano che vi è un incremento di massa e qualità ossea in seguito all'uso di metformina. Riguardo gli studi clinici, questi sembrano escludere effetti negativi o pericolosi sull'osso ma ci sono ancora dati contrastanti in letteratura riguardo un effetto neutro o positivo sulla prevenzione del rischio di frattura.

Dati preclinici

Studi preclinici mostrano che la metformina è in grado di promuovere la proliferazione cellulare, l'attività di ALP, la deposizione di calcio e il numero di noduli formati negli osteoblasti dei ratti (35), contrastando l'effetto dannoso dell'iperglicemia sulla funzione osteoblastica (36) e suggerendo un potenziale ruolo anabolico del farmaco sul metabolismo osseo. Inoltre, la metformina agisce anche sulle cellule mesenchimali del midollo osseo (BMPC), aumentandone il differenziamento in osteoblasti (36). La metformina agisce anche sul miglioramento della qualità e della massa ossea (37) contribuendo all'inibizione della funzione osteoclastica di riassorbimento. Recentemente è stato dimostrato che la metformina promuove l'espressione dei geni Sirt-6 e OCT-4 durante il differenziamento dei preosteoblasti in modelli murini (38). Nonostante ciò, altri studi clinici hanno fallito nel confermare l'effetto anabolico della metformina sull'osso o il suo ruolo nella regolazione del riassorbimento osseo.

Dati clinici

Studi osservazionali hanno mostrato il ruolo della metformina nella riduzione del rischio di frattura in pazienti affetti da DMT2. In due grandi studi osservazionali è emerso che la metformina era associata a una riduzione del rischio di frattura. In particolare, in una popolazione composta da più di 120.000 pazienti danesi affetti da DMT2 (39) è emerso un HR di 0,81 (95% CI, 0,70-0,93) per il

rischio di fratture d'anca e, in un'altra popolazione diabetica del Rochester, un HR di 0.70 (95% CI, 0.6-0.96) dopo aver corretto per altri fattori di rischio (40). Solo un trial clinico, che prende in considerazione una popolazione di 200.000 pazienti scozzesi affetti da DMT2 (41), seguiti per 9 anni e con un'età media di 65 anni (47% donne), riporta un effetto neutro della metformina sul rischio di frattura dell'anca. Riguardo i soggetti diabetici di sesso maschile, dati provenienti dallo studio *Osteoporotic Fractures in Men* (MrOS) (42), hanno mostrato che l'uso di metformina in soggetti diabetici con età <65 anni non contribuiva alla diminuzione del rischio di fratture ossee.

È stato condotto un trial randomizzato *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) (43) per comparare gli effetti della metformina, del rosiglitazone (ROSI) e della gliburide sul controllo glicemico; sono state arruolate 1.840 donne e 2.511 uomini ai quali è stato assegnato randomicamente un trattamento. Le fratture ossee erano identificate come un evento avverso nell'ADOPT e, nel gruppo assegnato al trattamento metformina, l'incidenza cumulativa di sviluppare fratture è emersa essere di 1,20 ogni 100 soggetti l'anno (43). L'incidenza di fratture nel gruppo assegnato alle sulfaniluree risultava simile al gruppo della metformina. Infine, una recente metanalisi condotta su 3 studi di coorte, uno studio cross-sectional e uno studio caso controllo ha evidenziato una significativa correlazione inversa tra l'uso di metformina e il rischio di fratture (44).

Sulfanilurea

Il meccanismo di azione delle sulfaniluree risulta in un aumento della secrezione di insulina dovuto al legame con i canali K⁺ ATP-dipendenti sulla membrana cellulare delle cellule beta pancreatiche. Un effetto collaterale rilevante delle sulfaniluree è il rischio di incremento di episodi ipoglicemici (45), che sono associati ad un aumento del rischio di frattura. Tuttavia, solo pochi studi hanno investigato l'effetto biologico di questa classe di farmaci sul metabolismo osseo.

Dati preclinici

Sono stati condotti pochi studi al fine di esplorare l'effetto di questi farmaci sulla formazione ossea. È emerso che la glimepiride, una sulfanilurea di terza generazione, promuove la proliferazione e il differenziamento degli osteoblasti nei ratti, attivando il pathway PI3K/Atk (46), aumentando la proliferazione cellulare, l'attività di ALP

e l'espressione genica di OCN (47). La glimepiride inibisce anche i cambiamenti del metabolismo osseo dovuti alla carenza di estrogeni, aumentando la formazione ossea in modelli di ratti di 3 mesi di sesso femminile sottoposti a ovariectomia (48).

Dati clinici

Nonostante le sulfaniluree siano comunemente usate nella pratica clinica da molto tempo, per la loro lunga presenza sul mercato farmacologico e i loro costi ridotti, sono disponibili pochi studi che valutano l'effetto di questo farmaco sulla salute ossea. Nella maggior parte dei trial clinici, le sulfaniluree sono state somministrate ai gruppi di controllo al fine di valutare gli effetti di altri farmaci sul metabolismo dell'osso e non è stata inoltre eseguita nessuna distinzione tra le fratture traumatiche e le fratture da fragilità. Nell'ADOPT trial, che è l'unico trial randomizzato sulle sulfaniluree e la presenza di fratture, sono state registrate il 3,4% delle fratture nei soggetti trattati con gliburide (38).

Dati derivanti da studi osservazionali sono invece contrastanti, mostrando un effetto neutrale o un incremento sul rischio di frattura. In uno studio caso-controllo italiano, soggetti affetti da DMT2 seguiti per 4 anni non mostravano nessun aumento del rischio di frattura in seguito a trattamento con sulfaniluree (49). In linea con questo dato, anche lo studio di popolazione di Rochester non ha evidenziato un impatto significativo della somministrazione di sulfaniluree sul rischio di fratture (35). Infine, dopo 9 anni di follow-up su una popolazione scozzese composta da 200.000 pazienti ospedalizzati, non è stata riscontrata nessuna associazione tra l'utilizzo delle sulfaniluree e il rischio di fratture d'anca (36). Tuttavia, i dati provenienti dallo studio MrOS mostrano che le sulfaniluree sono un fattore di rischio per le fratture non-vertebrali in soggetti anziani di sesso maschile affetti da DMT2 (HR: 1.66, 95% CI, 1.09-2.51) (39). Recentemente, uno studio caso-controllo, condotto a livello mondiale su più di 120.000 pazienti affetti da DMT2, ha evidenziato che il trattamento di sulfaniluree in combinazione con la metformina aumenta il rischio di fratture (adjusted OR: 1.29, 95% CI, 1.07-1.56) rispetto all'uso in monoterapia di metformina (50).

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZD) come il pioglitazone (PIO) e il rosiglitazone (ROSI) esplicano la loro funzione attraverso

l'attivazione di PPAR γ , che è responsabile dell'incremento dell'insulina epatica e della sensibilità periferica all'insulina. PPAR γ presenta tre diverse isoforme che derivano dallo splicing alternativo: γ_1 (potenzialmente espressa in tutti i tessuti), γ_2 (principalmente espressa nel tessuto adiposo) e γ_3 (principalmente espressa nei macrofagi, nell'intestino largo e nel tessuto adiposo bianco). L'attivazione di PPAR γ stimola l'adipogenesi e inibisce l'osteoblastogenesi, inducendo di conseguenza una riduzione della produzione di osteoblasti a partire dalle cellule mesenchimali ossee (51). È ormai consolidato che i TZD hanno un effetto negativo sul metabolismo osseo, aumentando il riassorbimento e diminuendo la formazione ossea. Inoltre, sono state raccolte numerose evidenze che confermano l'associazione tra l'utilizzo dei TZD e l'aumento di fratture nelle donne, soprattutto a carico della colonna vertebrale e delle anche e nelle donne in menopausa sottoposte a una lunga durata del trattamento. Non ci sono dati chiari riguardo l'aumentato rischio di fratture negli uomini.

Dati preclinici

I TZD hanno un effetto negativo sul metabolismo osseo, agendo sull'aumento del riassorbimento a scapito della formazione ossea. L'effetto negativo sulla formazione ossea, come citato nel paragrafo precedente, deriva dall'azione del farmaco sulla capacità di differenziamento delle BMPC, promuovendo il differenziamento in adipociti piuttosto che osteoblasti (51). Lo squilibrio tra adipociti e osteoblasti è il principale effetto negativo di questi farmaci sul metabolismo osseo (52). A supporto di questa ipotesi, è stato dimostrato che, l'assenza di PPAR γ , favorisce l'osteoblastogenesi in vitro e aumenta la massa ossea in vivo (53). In modelli murini, si evidenzia il coinvolgimento di diversi meccanismi a seguito di trattamento con ROSI: una riduzione di Runx2, Osterix, collagene $\alpha_1(I)$, OCN, e dell'attività di ALP, nonché un aumento dell'adipogenesi attraverso l'espressione di adipociti specifici di proteine degli acidi grassi aP2 (35).

In altri modelli animali, sia in presenza che in assenza di diabete, è stata rilevata una riduzione del volume e della formazione ossea (54), un'alterata struttura trabecolare (55) e una significativa riduzione della BMD totale (56) a seguito di somministrazione di TZD, principalmente ROSI. Tutti questi cambiamenti potrebbero verificarsi a seguito della riduzione del numero degli osteoblasti (57) e degli aumentati processi apoptotici negli osteoblasti stessi (56).

L'effetto negativo dei TZD è stato osservato anche negli umani. L'aggiunta di ROSI su cellule umane di BMPC promuove il differenziamento degli adipociti a discapito degli osteoblasti (57), aumenta l'espressione della proteina legante gli acidi grassi 4 (un marker di adipogenesi) e riduce la produzione di Runx2 (58). Inoltre, un trial clinico randomizzato di 6 mesi condotto su pazienti affetti da DMT2, a cui è stato somministrato il PIO, ha evidenziato una riduzione dell'osteoblastogenesi (57). In un altro trial clinico randomizzato in doppio cieco, nel quale sono stati arruolati soggetti obesi, è emerso che in seguito a somministrazione di PIO per 12 mesi vi era un aumento del grasso midollare a livello del collo del femore e una riduzione lieve ma significativa della densità minerale ossea femorale totale (59). I TZD hanno anche un effetto sul Wnt signaling. Le osservazioni a riguardo includono apoptosi degli osteociti e up-regolazione di sclerostina negli osteociti di modelli murini (60), e un aumento dei livelli di dkk-1 (61), un inibitore della via canonica del Wnt signaling, negli umani dopo somministrazione di TZD. In contrasto con tutti questi dati, un recente studio di laboratorio effettuato su ratti dove hanno somministrato PIO per 8 settimane, non ha riscontrato nessun effetto sulla formazione e sui markers di riassorbimento osseo (62).

I trattamenti con TZD sono anche collegati a un incremento del riassorbimento osseo, promuovendo l'osteoclastogenesi e incrementando il numero di osteoclasti (57), ma anche diminuendo l'espressione di OPG (63), sia nei modelli animali che negli uomini (64). L'aumentato livello di riassorbimento osseo è stato associato nei modelli murini anche a una significativa riduzione della BMD e del contenuto minerale osseo (BMC) nonché della resistenza ossea (57). Inoltre, la perdita di osso sembra essere associata all'età come è stato osservato nello studio di Lazarenko et al., dove a seguito di somministrazione di ROSI, si è evidenziata una riduzione della BMD in ratti adulti e anziani, ma non di giovane età (57). In aggiunta, da altri studi sembrerebbe che i TZD giochino un ruolo nell'asse GH/IGF, modulando la formazione ossea attraverso la riduzione dei livelli di IGF-1 (65) e agendo anche sul metabolismo degli estrogeni (66), inibendo l'espressione dell'aromatasi (67) e la produzione di estradiolo e testosterone (68-69).

Dati clinici

La maggior parte degli studi, dedicati ad esplorare l'effetto dei TZD sui marker di turnover osseo in trial clinici, ha

dimostrato una diminuzione dei markers di formazione ossea come P1NP, OCN e ALP e un aumento dei markers di riassorbimento. Gli stessi studi concordano sull'effetto negativo del ROSI sulla salute ossea; emergono invece risultati contrastanti sull'effetto del PIO sui marcatori ossei (35). Un gran numero di evidenze suggerisce l'associazione tra il trattamento con TZD e la riduzione della BMD. Nello studio di coorte *Health, Aging and Body Composition*, che includeva soggetti sottoposti a 4 anni di follow-up dopo trattamento con TZD, è emerso che le donne e non gli uomini avevano una riduzione della BMD (totale, lombare della colonna e trocanterica) (70). Molti degli studi osservazionali effettuati confermano i dati degli studi preclinici e mostrano un incremento del rischio di frattura associato all'uso di TZD (71); i risultati sono particolarmente evidenti nelle donne, a prescindere dall'etnia (72), mentre negli uomini solo pochi studi riportano un effetto negativo dei TZD sul metabolismo osseo (73-74).

Una pietra miliare degli studi clinici riguardanti i TZD è stato lo studio ADOPT, che ha mostrato per la prima volta un incremento del rischio di frattura dopo trattamento con questa classe farmaceutica (75). Dopodiché è stato condotto un gran numero di studi al fine di valutare l'effetto dei TZD sulla BMD e/o il rischio di frattura. Un punto di svolta è stato raggiunto quando Loke ha pubblicato un'ampia metanalisi che stimava il rischio di frattura dopo un utilizzo prolungato dei TZD. Quest'analisi includeva più di 40.000 pazienti, derivanti da 10 clinical trial randomizzati e 2 grandi studi osservazionali: è stato riscontrato che entrambi il ROSI e il PIO aumentavano il rischio di fratture in donne diabetiche in postmenopausa (HR: 1.45, 95% intervallo di confidenza 1.18-1.79, $p < 0.001$) rispetto a quelle sottoposte ad altre terapie di controllo, ma nessuna associazione tra il rischio di frattura e l'utilizzo dei TZD negli uomini (76). Tuttavia, in una recente metanalisi pubblicata nel 2018, condotta su più di 3000 soggetti provenienti da 6 studi, non è emerso alcun incremento (OR: 1.18, 95% CI, 0.82 to 1.71, $p = 0.38$) nel rischio di frattura a seguito di trattamento effettuato con PIO rispetto ad altri trattamenti (77). Per quanto riguarda il sito di frattura, gli stessi studi riportano un incremento delle fratture vertebrali (73-74, 78) e dell'anca (73-74, 78) ma anche in altri siti periferici come la caviglia e il piede (73-74, 79-80). L'associazione tra i TZD e il rischio di frattura sembra essere più forte a seguito di un'esposizione prolungata al farmaco (73, 78). La gran parte degli studi ha comparato

l'utilizzo di ROSI e PIO ma non ha riscontrato differenze (73-74, 79, 81), a parte uno studio prospettico che ha evidenziato un'associazione maggiore di PIO rispetto a ROSI sul rischio di frattura. Di seguito, verranno riportati i più importanti trial condotti sull'utilizzo dei TZD, nonostante ciò, anche altri studi più piccoli e indipendenti hanno riportato dati simili. La post-hoc analisi effettuata sui dati dello studio ADOPT ha rivelato un aumentato rischio di frattura nelle donne in terapia con ROSI rispetto alla metformina (HR: 1.81, 95% CI, 1.17-2.8) e alla gliburide (HR: 2.13, 95% CI, 1.3-3.51) (38). Il più alto livello di fratture è stato riscontrato in donne di età >60 anni, ma non sono stati osservati effetti negativi sull'osso negli uomini. Nel trial clinico multicentrico randomizzato RECORD (*Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes*) sono stati reclutati più di 4.000 pazienti affetti da DM2 trattati con metformina o sulfaniluree sono stati randomizzati in un gruppo trattato anche con l'aggiunta di ROSI ($n = 2.220$) e uno trattato solo con metformina e sulfanilurea per valutare gli effetti su eventuali complicanze cardiovascolari. In seguito a un follow-up medio di 5,5 anni, l'incidenza totale di fratture riportate dai partecipanti dello studio era più alta nel gruppo assegnato al trattamento con ROSI rispetto a quello con l'altro trattamento (RR: 1.57, 95% CI, 1.26-1.97). L'aumentato rischio di fratture è stato osservato nelle donne ma non negli uomini (82). È importante sottolineare però che nessuno dei due studi ADOPT e RECORD è stato disegnato per investigare il rischio di fratture e non è stata effettuata alcuna misurazione della BMD.

Altri due clinical trial hanno anche valutato l'effetto di PIO sul rischio di fratture. Nello studio PROactive (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events), condotto su donne affette da DM2, è emerso un aumento della prevalenza di fratture periferiche in donne di età avanzata ma nessun rischio aumentato negli uomini (83). D'altra parte, nello studio PERISCOPE (*The Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) non è emerso nessun aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con PIO (84).

Agonisti del GLP-1 e inibitori di DPP-4

Un numero crescente di evidenze suggerisce un ruolo del sistema incretinico sulla regolazione del metabolismo osseo. I dati clinici disponibili sembra che indichino che gli

analoghi del GLP-1 (liraglutide, exenatide, lixisentaide) e gli inibitori di DPP-4 (vidagliptin, saxagliptin, sitagliptin, linagliptin) siano associati a un effetto neutrale o moderatamente positivo sulla salute ossea. È importante evidenziare, tuttavia, che nella maggior parte di questi studi vi è il limite che le fratture sono state registrate come eventi avversi e non come obiettivi primari o secondari.

Dati preclinici sugli analoghi del GLP-1

Le evidenze riguardanti gli effetti degli analoghi del GLP-1 sul tessuto osseo indicano un ruolo di questa categoria di farmaci nell'aumentare il processo di formazione ossea e nel diminuire il riassorbimento. È stata inoltre rilevata la presenza dei recettori GLP-1, GLP-2 e GIP sulle cellule osteoblastiche umane (85) e nei modelli animali diabetici (86). Studi in vitro dimostrano inoltre che gli analoghi del GLP-1 agiscono sulla formazione ossea aumentando l'espressione di OCN (87) e diminuendo l'espressione di PPAR γ prevenendo il differenziamento delle BMPC in adipociti (88). Questi risultati sono stati anche confermati in vivo in diversi modelli murini in presenza e non di diabete (35).

È stata inoltre dimostrata l'interazione degli analoghi del GLP-1 con il Wnt signaling che ha l'effetto di promuovere la formazione ossea. Negli osteociti di modelli murini e in vivo nei ratti è stata osservata una diminuzione della sclerostina in seguito a trattamento con exendin-4 (87). In aggiunta, è stato anche dimostrato l'effetto della liraglutide sul Wnt signaling agendo sui mRNA esosomiali del midollo osseo (89).

Il GLP-1 agisce anche sulla qualità ossea. È stato riscontrato che l'osso trabecolare di ratti diabetici e insulino-resistenti mostrava un grado di anisotropia elevato che si riduceva però dopo somministrazione di GLP-1 (90). Inoltre, topi knock-out per GLP-1 avevano una ridotta resistenza ossea rispetto ai topi wild type (91). Infine, trattamenti con exenedina-4 (86) e liraglutide (92) in modelli animali aumentavano la densità minerale ossea. Sono stati raccolti anche limitati ma interessanti dati riguardo la regolazione del riassorbimento osseo attraverso vie di segnale differenti: aumentando i livelli di OPC/RANKL (89) e i livelli di espressione della calcitonina (93).

Dati preclinici sugli inibitori di DPP-4

Sono stati raccolti dati contrastanti riguardo gli inibitori dei DPP-4 nel loro ruolo sulla formazione ossea e ci sono

inoltre poche evidenze sulla relazione tra questi farmaci e il riassorbimento osseo. Saxagliptin riduce l'espressione di Runx2 e OCN, la produzione di collagene di tipo 1 e la mineralizzazione mentre aumenta l'espressione di PPAR γ nelle BMPC e nei precursori degli osteoblasti (94). D'altro lato, è stato anche osservato un effetto neutrale o lievemente positivo degli inibitori di DPP-4 sul differenziamento degli osteoblasti (95) e della densità minerale ossea in ratti adulti non diabetici sottoposti a ovariectomia (35). Anche sugli effetti del sitagliptin sui parametri della qualità ossea risultano esserci dati contrastanti. In topi wild type sottoposti a dieta ad alto contenuto calorico è stato registrato un aumento della BMD volumetrica e della microarchitettura trabecolare (96), ma è stata anche riportata un'alterazione della microarchitettura delle ossa lunghe a seguito di trattamento con inibitori DPP-4 (94). Sono stati inoltre riscontrati effetti neutrali qualità dell'osso trabecolare e corticale in topi diabetici trattati con inibitori dei DPP-4 (95). Nei ratti nei quali il diabete era stato indotto con streptozotocina (STZ) si è notato un miglioramento della struttura dell'osso trabecolare e ridotti livelli sierici di CTX rispetto ai ratti non diabetici (97).

Dati clinici

In letteratura sono presenti diversi dati sugli effetti degli inibitori dei DPP-4 e degli analoghi del GLP-1 sulla BMD che riportano un effetto complessivo positivo o neutrale (35). Nello specifico, uno studio di Iepsen et al. dimostra che la liraglutide è in grado di prevenire la diminuzione della massa ossea in seguito a restrizione calorica (98).

In termini di fratture, una prima metanalisi escludeva effetti degli analoghi del GLP-1 sul rischio di frattura (99). Tuttavia, il numero di fratture totali riportate era esiguo perché ne vennero registrate solo 19 (13 per gli analoghi del GLP-1 e 6 per i farmaci comparativi) (99). Successivamente, nel 2015, un'ulteriore metanalisi di Su et al. evidenziò un differente profilo del rischio di fratture in base alla tipologia di analoghi del GLP-1 somministrati. In particolare, la liraglutide era associata a una significativa riduzione del rischio di frattura (MH-OR=0.38, 95 % CI, 0.17-0.87), mentre l'exenatide era associata ad un aumento degli eventi fratturativi (MH-OR=2.09, 95 % CI, 1.03-4.21) (100). Un'ulteriore metanalisi ad opera di Driesen et al. mostrava che gli analoghi del GLP-1 non erano associati a una diminuzione del rischio di frattura RR di

1.03 (95% CI, 0.87-1.22). È da notare però che l'autore ha considerato solo due grandi studi di coorte, effettuati sulla popolazione britannica (*Clinical Practice Research Data-link*, CPRD, database) e sulla popolazione danese (*Danish National Health Service*), senza effettuare alcuna distinzione sulla tipologia di analoghi del GLP-1 somministrati (101). Infine, un'ulteriore recente metanalisi conferma la riduzione del rischio di frattura per quanto riguarda la liraglutide e la lixisenatide (102). Per quanto riguarda gli inibitori dei DPP-4 sono stati effettuati 2 grandi trials: il SAVOR-TIMI 53 Trial, effettuato sull'utilizzo del saxagliptin (soggetti trattati con saxagliptin= 8.280 e soggetti trattati con placebo= 8.212) (103) e il Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin" (TECOS), condotto sul sitagliptin (soggetti trattati con sitagliptin=7.332 e soggetti trattati con placebo=7.339) (104). Entrambi non hanno mostrato alcuna associazione tra l'utilizzo degli inibitori dei DPP-4 e il rischio di frattura. Sono state pubblicate in seguito, 3 metanalisi sull'utilizzo degli inibitori dei DPP-4 e il rischio di frattura. La prima, condotta da Monami et al., che ha analizzato 28 trials arruolando più di 11.000 pazienti trattati con inibitori dei DPP-4, ha evidenziato una riduzione del rischio di frattura (OR: 0.60; 95% CI, 0.37-0.99) anche dopo l'esclusione dei farmaci messi a confronto come TZD e sulfaniluree (105). D'altra parte, Yung (106) e Driessen (101) riportarono un aumento del rischio di frattura dopo trattamento con inibitori dei DPP-4. Tuttavia, i risultati della metanalisi di Yung suggerivano alcune differenze in merito alle fratture in base al tipo di inibitore dei DPP-4 utilizzato. Nello specifico, alogliptin sembrava avere un effetto positivo sulle fratture a confronto con il linagliptin e il saxagliptin e risultati simili furono anche ottenuti per il sitagliptin se comparato al saxagliptin (106).

Inibitori SGLT2

Gli inibitori dei co-trasportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2) (canaglifozin, empaglifozin, dapaglifozin and ertuglifozin) sono una nuova generazione di farmaci ai quali sono attribuiti promettenti effetti per la gestione del metabolismo del glucosio e del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti sia da DMT2 che da DMT1. Queste molecole inibiscono il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale dei reni, aumentando quindi l'escrezione di glucosio nelle urine e ottenendo così un miglioramento del controllo glicemico e una riduzione del

peso corporeo e della pressione sanguigna nei pazienti con diabete (107).

Dati preclinici

A differenza delle altre classi di farmaci sopra citati, gli inibitori SGLT2 non sono stati rilevati sulle cellule degli osteoblasti e degli osteoclasti (108). Tuttavia, alcuni studi condotti su modelli animali suggeriscono che il canaglifozin potrebbe avere un effetto negativo sulla salute delle ossa riducendo la resistenza in topi diabetici e la microarchitettura trabecolare sia in topi diabetici che non diabetici (109). Una possibile spiegazione risiede nello sviluppo di una condizione di iperparatiroidismo secondario all'aumento di perdita di calcio urinario, fibroblast growth factor 23 (FGF23) e PTH (109-110). Sono necessari ulteriori studi per indagare gli effetti degli inibitori SGLT2 sulla microarchitettura e la mineralizzazione ossea negli uomini.

Dati clinici

Dati effettuati sui modelli animali e sugli uomini sembrano suggerire che il canaglifozin e l'ertuglifozin potrebbero aumentare i markers di riassorbimento osseo mentre il dapaglifozin e l'empaglifozin potrebbero non avere alcun effetto sul turnover osseo (110). Nel clinical trial di fase III placebo-controllo effettuato su pazienti affetti da DMT2 è stato rilevato che il trattamento con canaglifozin riduceva la BMD totale dell'anca, ma gli autori hanno anche osservato che la perdita di peso a seguito del trattamento era responsabile del 40% di differenza nella BMD (111). D'altro lato, non è stato riportato nessun cambiamento di BMD dopo utilizzo di ertuglifozin (112) e dapaglifozin (113).

Diversi studi hanno anche investigato gli effetti degli inibitori SGLT2 sull'incidenza del rischio di fratture. In pazienti trattati con empaglifozin, le fratture ossee sono state registrate come evento avverso ma non è stato riscontrato nessun aumento del rischio di frattura (110). Inoltre, un'analisi combinata di trial clinici di fase I-III su empaglifozin con più di 12.000 pazienti non ha dimostrato alcun aumento nel rischio di frattura (114). Solo una ricerca condotta su pazienti affetti da normale a moderata alterazione della funzione renale ha mostrato che il trattamento con alte dosi di dapaglifozin causa più fratture rispetto a basse dosi di dapaglifozin o al placebo (115). Sebbene, in questo trial, i pazienti trattati

con dapaglifozin avessero un alto tasso di neuropatia e ipotensione ortostatica (115) ed entrambe le condizioni potrebbero essere alla base dell'aumento del rischio di fratture. Watts et al. hanno confermato l'effetto negativo del canaglifozin sul metabolismo osseo in uno studio clinico effettuato sugli umani (116). Infatti, nella prima fase del trial clinico CANVAS è stato registrato un significativo aumento delle fratture nei pazienti trattati con canaglifozin rispetto a quelli trattati con placebo (116). Le successive analisi effettuate sul CANVAS e, più recentemente, sullo studio CREDENCE hanno dimostrato un effetto neutrale di questi farmaci sull'osso. In uno studio di coorte condotto in Svezia e in Danimarca che ha incluso più di 17.000 pazienti che hanno iniziato il trattamento con gli inibitori SGLT2 (dapaglifozin, 61%; empaglifozin, 38%; canaglifozin, 1%) rispetto allo stesso numero di pazienti sottoposti invece a trattamento con gli analoghi del GLP-1, non è stato rilevato nessun incremento sul rischio di frattura (117). Stessi risultati sono emersi in un altro studio caso-controllo effettuato su più di 200.000 soggetti in Germania dove è stato comparato l'utilizzo degli inibitori SGLT2+metformina verso quelli che prendevano metformina+inibitori DPP-4 (118). Inoltre, in uno studio di coorte americano condotto su 80.000 pazienti trattati con canaglifozin, rispetto allo stesso numero di pazienti trattati con analoghi del GLP-1, non sono emerse differenze tra i due gruppi in termini di fratture (119). In ultimo, sono state condotte diverse metanalisi al fine di analizzare il potenziale effetto negativo degli inibitori SGLT2 sul rischio di frattura. Tang ha dimostrato che il canaglifozin (OR: 1.15, 95% CI, 0.71-1.88), il dapaglifozin (OR: 0.68; 95% CI, 0.37-1.25), e l'empaglifozin (OR: 0.93; 95% CI, 0.74-1.18) non erano associati a un aumento del rischio di fratture rispetto al placebo e non sono emerse differenze tra le tre molecole neanche in altri 38 trial clinici randomizzati (RCT) (n=30.384) (120). Infine, Ruanpeng in una metanalisi condotta su 20 RCT (n=8.286) (121), Azharuddin, in una metanalisi condotta su 40 RCT (n=32.343) (122) e Li, in una metanalisi condotta su 27 RCT (n=20.895) (123), non hanno osservato alcun incremento del rischio di frattura nel gruppo trattato con inibitori SGLT2 rispetto al gruppo di controllo con placebo. Da sottolineare il commento di alcuni autori che hanno portato all'attenzione la breve durata dei trattamenti o del follow-up che potrebbero rappresentare un bias per lo studio del rischio di fratture. In ultima analisi sono necessari ulteriori stu-

di prospettici per riuscire a capire più accuratamente il ruolo degli inibitori SGLT2 sul rischio di fratture.

Insulina

L'effetto anabolico e gli altri meccanismi d'azione dell'insulina sull'osso sono ben noti. Per questo motivo si pensa che l'insulina non possa avere da sola un effetto negativo sul metabolismo osseo. Nonostante siano state osservate alterazioni della formazione e del riassorbimento osseo in pazienti affetti da DMT2 trattati con insulina (124), la terapia non è mai stata associata ad un aumento del rischio di fratture (125). In un altro studio con più di 12.000 pazienti diabetici, il trattamento con insulina è stato associato a un aumento del rischio di fratture rispetto al trattamento con metformina e sulfaniluree o con la sola metformina. Inoltre, l'insulina, a prescindere dal regime terapeutico utilizzato, era associata a un aumento del 38% di fratture tra i pazienti affetti da DMT2, con una stima del numero di fratture del braccio di 82 (95% CI, 32-416) (126). D'altronde, i pazienti affetti da DMT2 trattati con insulina, a meno che non siano dei LADA mal diagnosticati (127), hanno una lunga storia di malattia, spesso un cattivo controllo glicemico e complicanze multiple come neuropatia e retinopatia; tutti questi fattori insieme potrebbero aumentare le alterazioni sul metabolismo osseo. Inoltre, il più importante effetto collaterale dell'insulina è l'ipoglicemia, che di per sé aumenta il rischio di cadute e quindi di fratture. Per tutte queste ragioni è molto complicato studiare l'effetto della terapia insulinica sullo scheletro in assenza di bias.

GESTIONE CLINICA: PREVENZIONE, PREDIZIONE E TRATTAMENTO

Predizione del rischio di frattura

Come già sottolineato, la BMD potrebbe sottostimare il rischio di frattura soprattutto nel DMT2 e dovrebbero essere individuati altri fattori per la predizione di tale rischio. Nella popolazione generale, è stato dimostrato che il FRAX è un utile strumento utilizzato a tale scopo ma potrebbe sottostimare il rischio di fratture in DMT2. In soggetti diabetici anziani, la BMD del collo del femore e il punteggio del FRAX erano associati al rischio di frattura dell'anca ma non della colonna. Tuttavia, in questi pazienti affetti da DMT2 rispetto ai soggetti non diabetici, il rischio di frattura è risultato essere più elevato in relazio-

ne alla BMD e all'età o in relazione al punteggio del FRAX (128). In particolare, analizzando le differenze medie in termini di T-score tra le due coorti, è stato osservato che il T-score delle donne affette da DMT2 era associato a un rischio di frattura dell'anca equivalente a quello delle donne non diabetiche con un T-score approssimativamente più basso di 0,5 unità (128). Per questa ragione, al fine di identificare nel migliore dei modi i pazienti soggetti a un maggior rischio, è stato proposto di ridurre il T-score del collo del femore rispetto al FRAX di 0,5 SD nei pazienti diabetici (128). Considerando il rischio di frattura e al di là della BMD e il FRAX nel DMT2, il gruppo di Ferrari a rappresentanza del gruppo "Bone and Diabetes Working Group" della Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (IOF), ha proposto un nuovo algoritmo per l'identificazione precoce dell'osteoporosi nel diabete (129). In particolare, gli autori suggeriscono un intervento clinico basato sul threshold del T-score della BMD di -2 rilevato a livello della colonna e dell'anca nella popolazione di etnia caucasica o basato su una consistente perdita di BMD a seguito di due misurazioni consecutive (i.e. $\geq 5\%$ dopo 2 anni) (129). Per quanto riguarda invece il FRAX, gli autori suggeriscono di considerare i pazienti DMT2 come se fossero affetti da artrite reumatoide in fase di compilazione dell'algoritmo FRAX (129). Quindi, sarebbero identificati più pazienti a rischio di frattura in uno stadio iniziale e potrebbero essere iniziati precocemente i trattamenti di prevenzione.

Il punteggio dell'osso trabecolare (Trabecular Bone Score, TBS) è un altro utile strumento che potrebbe significativamente predire il rischio di fratture nella popolazione generale, indipendentemente dal FRAX (130). TBS è un parametro strutturale derivato da un normale esame DXA che correla con la microarchitettura trabecolare, come espressione del numero e della disposizione spaziale delle trabecole. Entrambi DMT1 e DMT2 sono associate a un minore TBS rispetto alla popolazione non diabetica e recenti studi dimostrano che il TBS potrebbe essere utile nel predire il rischio di fratture anche nella popolazione diabetica. In uno studio cross-sectional condotto nel DMT1, il TBS appariva significativamente più basso rispetto ai controlli, specialmente nei pazienti che avevano avuto fratture (131). Nonostante livelli più elevati di BMD, il TBS risultava inferiore in uomini e donne affette da DMT2 (132). In un'ampia analisi retrospettiva effettuata su donne in postmenopausa affette da DMT2,

si è osservata una riduzione del TBS lombare nonostante una più elevata BMD (133). Questi dati sono stati anche confermati in una larga coorte di pazienti nello studio Fracture RISK Brussels Epidemiological Enquiry (FRISBEE) (134). Infine, Leslie et al. hanno utilizzato il registro BMD Manitoba (135) per comparare 4 metodi al fine di migliorare la predizione del FRAX: includere l'input dell'artrite reumatoide, aggiustare il punteggio secondo il TBS, ridurre il T-score del collo del femore di 0,5 SD e aumentare il punteggio dell'età di 10 anni. I risultati evidenziano che, l'introduzione di tutti questi metodi, attenua l'effetto del diabete, ma nessuno dei metodi preso singolarmente è ottimale per la predizione delle fratture. Inoltre, solo il TBS è una metodologia che può essere applicata alla popolazione generale (135).

Trattamento

Non sono ancora stati effettuati RCT per valutare direttamente l'impatto di terapie attive sull'osso per la prevenzione del rischio di frattura nel diabete. Di conseguenza, il razionale per l'utilizzo delle terapie anti-osteoporosi per i pazienti diabetici si basa su un numero limitato di studi osservazionali e analisi post-hoc effettuate su sottogruppi di pazienti arruolati per RCT che valutavano come obiettivo primario i pazienti osteoporotici (129).

Alendronato

In una post-hoc analisi del *Fracture Intervention Trial* (FIT), gli autori dimostrano che il diabete non impatta sull'effetto dell'alendronato sull'aumento della BMD rispetto al placebo (136). Tuttavia, il numero dei pazienti affetti da DMT2 era limitato con conseguente power statistico inadeguato a dimostrare un effetto significativo sulla prevenzione delle fratture. Tuttavia, due studi di coorte danesi (137-138) hanno confermato che il diabete, sia in assenza che in presenza di complicanze, non influisce sul rischio di frattura in pazienti trattati con alendronato.

Risedronato

In una post-hoc analisi di un trial clinico di fase III condotto in Giappone, Inoue et al. mostrano la sicurezza e l'efficacia del Risedronato nel sopprimere il turnover osseo e nell'incrementare la BMD anche nei soggetti con DMT2 (139).

Raloxifene

Raloxifene (un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni) sembra avere un'efficacia nell'aumentare la BMD e nel ridurre il rischio di fratture vertebrali anche in individui affetti da diabete (MORE trial) (140-141).

Teriparatide

Analisi post-hoc derivanti dallo studio DANCE (*Direct Analysis of Non-vertebral Fractures in the Community Experience*) hanno dimostrato che la riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali, l'aumento di BMD e la riduzione del dolore alla schiena erano simili nel DMT2 e nei soggetti non diabetici durante il trattamento effettuato con teriparatide (142). Recentemente, sono emerse caratteristiche comparabili da analisi integrate di 4 studi osservazionali differenti (143) che includevano: lo studio DANCE (144), lo *European Forsteo Observational Study* (EFOS) (145), l'*Extended Forsteo Observational Study* (ExFOS) (146) e il *Japan Fracture Observational Study* (JFOS) (147). Nella popolazione totale proveniente da questi studi, gli autori hanno registrato una riduzione simile delle fratture vertebrali, non vertebrali e delle fratture d'anca in tutti i sottogruppi dei pazienti diabetici. Diversamente, la riduzione del tasso di fratture cliniche era superiore nei diabetici rispetto ai controlli.

Al momento non sono disponibili studi riguardo l'effetto dei bisfosfonati (es. acido zolendronico, ibandronato e denosumab) sui cambiamenti di BMD e sull'efficacia anti-fratturativa nel diabete. In conclusione, le poche evidenze a disposizione suggeriscono che i pazienti affetti da diabete dovrebbero ricevere i trattamenti disponibili contro l'osteoporosi nello stesso modo dei pazienti non diabetici.

PREVENZIONE

Nonostante il diabete sia correlato a un incremento del rischio di fratture, la prevenzione primaria delle fratture da fragilità nella pratica clinica è impegnativa, ma è imperativo identificare delle strategie di prevenzione. Dal momento che i pazienti affetti da DMT1 e DMT2 sono spesso carenti di vitamina D, il medico curante dovrebbe prestare particolare attenzione all'integrazione di questa vitamina in entrambi i casi di diabete. Si dovrebbe in aggiunta consigliare un cambiamento nello stile di vita volto ad aumentare l'attività fisica (per rinforzare la mas-

sa muscolare e ridurre il rischio di cadute (2)) unitamente a suggerire il corretto apporto di calcio e vitamina K (148). Sebbene il controllo glicemico e la prevenzione delle complicanze diabetiche potrebbero prevenire la fragilità ossea, le linee guida sconsigliano degli standard troppo severi di HbA1c soprattutto negli anziani e in quei soggetti a più alto rischio di fratture.

CONCLUSIONI

In conclusione, è ben stabilito che il DMT1 e il DMT2 sono associati ad un aumento del rischio di fratture. La fisiologia della fragilità ossea nel diabete ancora non è ben definita. Ci sono diversi pathway che potrebbero contribuire all'effetto negativo del diabete sul metabolismo osseo, la maggior parte dei quali è anche associato agli effetti cronici dell'iperglicemia, all'accumulo di "Advanced glycation end products" (AGEs) e alle complicanze. Nel contesto clinico, la valutazione del rischio di frattura risulta essere difficile da determinare nei pazienti diabetici, specialmente in quelli con DMT2. Tuttavia, la combinazione della misurazione della BMD, insieme all'utilizzo di altri strumenti come il FRAX o il TBS, può aiutare il clinico a identificare precocemente quei pazienti a più alto rischio di frattura. Inoltre, risulta rilevante il ruolo giocato dalle terapie anti-diabetiche in utilizzo nella pratica clinica. I medici dovrebbero: 1) evitare un controllo troppo severo della glicemia nei pazienti anziani e a più alto rischio di fratture; 2) implementare le misure preventive al fine di evitare episodi ipoglicemici e cadute. Infine, andrebbero eseguiti più trials clinici per capire se i farmaci a disposizione per il trattamento dell'osteoporosi abbiano effetti benefici sulla salute ossea anche nei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81, 2018.
2. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein MML, Leslie W, Rubin M, et al. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(2): 159-73, 2016.

3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20(7): 1185-94, 2005.
4. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 9(1): e024067, 2019.
5. 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* 166(5): 495-505, 2007.
6. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med* 32(9): 1134-42, 2015.
7. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 18(4): 427-44, 2007.
8. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 27(1): 219-28, 2016.
9. Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, Koritko SS, Cairoli E, Grossi E, Beck-Peccoz P, Chiodini I, Shepelkevich AP. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* 34(10): 2186-91, 2011.
10. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of Morphometric Vertebral Fractures in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36(6): 1635-40, 2013.
11. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, Pantano AL, Suraci C, Altomare M, Strollo R, Manfrini S, Pozzilli P, Schwartz AV, Napoli N. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone* 125: 194-99, 2019.
12. Armas LAG, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone* 50(1): 91-6, 2012.
13. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, Vestergaard P, Langdahl BL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176(3): R137-R157, 2017.
14. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge E-M, Langdahl BL, Handberg A, Vestergaard P. Bone Structure and Predictors of Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(3): 928-36, 2016.
15. Slade JM, Coe LM, Meyer RA, McCabe LR. Human bone marrow adiposity is linked with serum lipid levels not T1-diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 26(1): 1-9, 2012.
16. Abdalrahman N, McComb C, Foster JE, Lindsay RS, Drummond R, McKay GA, Perry CG, Ahmed SF. The relationship between adiposity, bone density and microarchitecture is maintained in young women irrespective of diabetes status. *Clinical Endocrinology* 87(4): 327-35, 2017.
17. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR, Study of Osteoporotic Features Research. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(1): 32-8, 2001.
18. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(9): 3404-10, 2006.
19. Ni Y, Fan D. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 96(51): e8811, 2017.
20. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, Orwoll E, Strotmeyer ES, Hoffman AR, Barrett-Connor E, Black DM, and G. Osteoporotic Fractures in Men Study Research. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 33(1): 63-9, 2018.
21. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res*(232): 210-16, 1988.
22. Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, Kerckhofs G, Vandamme K. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Fracture Healing. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 6, 2018.
23. Martinez-Laguna D, Nogues X, Abrahamsen B, Reyes C, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. Excess of all-cause mortality after a fracture in type 2

- diabetic patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 28(9): 2573-81, 2017.
24. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 44(7): 775-82, 1995.
 25. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, Kousteni S, Rubin MR. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(9): 3240-50, 2012.
 26. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge E-M, Langdahl BL, Handberg A, Vestergaard P. Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone* 83: 149-55, 2016.
 27. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, Canzonieri E, Tringali G, Fiore CE. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(10): 3744-50, 2012.
 28. van Lierop AH, Hamdy NaT, van der Meer RW, Jonker JT, Lamb HJ, Rijzewijk LJ, Diamant M, Romijn JA, Smit JWA, Papapoulos SE. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 166(4): 711-16, 2012.
 29. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 98(10): 4030-37, 2013.
 30. Heilmeyer U, Carpenter DR, Patsch JM, Harnish R, Joseph GB, Burghardt AJ, Baum T, Schwartz AV, Lang TF, Link TM. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. *Osteoporos Int* 26(4): 1283-1293, 2015.
 31. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, Vestergaard P, Langdahl BL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176(3): R137-R157, 2017.
 32. Mitchell A, Fall T, Melhus H, Wolk A, Michaëlsson K, Byberg L. Type 2 Diabetes in Relation to Hip Bone Density, Area, and Bone Turnover in Swedish Men and Women: A Cross-Sectional Study. *Calcified Tissue International* 103(5): 501-11, 2018.
 33. Jiajue R, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Cui L, Yin J, Xu L, Xia W (2014). Suppressed bone turnover was associated with increased osteoporotic fracture risks in non-obese postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 25(8): 1999-2005.
 34. Holloway-Kew KL, De Abreu LLF, Kotowicz MA, Sajjad MA, Pasco JA. Bone Turnover Markers in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Calcif Tissue Int* 104(6): 599-604, 2019.
 35. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 26(8): 2073-89, 2015.
 36. Zhen D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 24(5): 334-44, 2010.
 37. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 635(1-3): 231-36, 2010.
 38. Mu W, Wang Z, Ma C, Jiang Y, Zhang N, Hu K, et al. Metformin promotes the proliferation and differentiation of murine preosteoblast by regulating the expression of sirt6 and oct4. *Pharmacol Res* 129:462-74, 2018.
 39. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 48(7): 1292-9, 2005.
 40. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 23(8): 1334-42, 2008.
 41. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 55(11): 2929-37, 2012.
 42. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 31(5): 845-51, 2008.
 43. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic el-

- derly men: the MrOS study. *Diabetologia* 57(10): 2057-65, 2014.
44. Salari-Moghaddam A, Sadeghi O, Keshteli AH, Larijani B, Esmailzadeh A. Metformin use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 30: 1167-73, 2019.
 45. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A Meta-Analysis Of The Hypoglycemic Risk In Randomized Controlled Trials With Sulphonylureas In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16(9): 833-40, 2014.
 46. Ma P, Gu B, Ma J, Lingling E, Wu X, Cao J, et al. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism* 59(3): 359-66, 2010.
 47. Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. Extrapancreatic roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. *Arch Oral Biol* 56(4): 307-316, 2011.
 48. Fronczek-Sokół J, Pytlik M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 66(3): 412-7, 2014.
 49. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 31(2): 199-203, 2008.
 50. Losada E, Soldevila B, Ali MS, Martínez-Laguna D, Nogués X, Puig-Domingo M, et al. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case-control study. *Osteoporos Int* 29(9): 2079-86, 2018.
 51. Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of Bone Fragility in Patients with Diabetes. *Calcif Tissue Int* 100(2): 122-32, 2017.
 52. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, Rosen CJ, Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPARgamma2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 106(2): 232-246, 2009.
 53. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U-I, Kubota N, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 113(6): 846-55, 2004.
 54. Sardone LD, Renlund R, Willett TL, Fantus IG, Gryn-pas MD. Effect of rosiglitazone on bone quality in a rat model of insulin resistance and osteoporosis. *Diabetes* 60(12): 3271-8, 2011.
 55. Patel JJ, Butters OR, Arnett TR. PPAR agonists stimulate adipogenesis at the expense of osteoblast differentiation while inhibiting osteoclast formation and activity. *Cell Biochem Funct* 32(4): 368-77, 2014.
 56. Sorocéanu MA, Miao D, Bai X-Y, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 183(1): 203-16, 2004.
 57. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 148(6): 2669-80, 2007.
 58. Beck GR, Khazai NB, Bouloux GF, Camalier CE, Lin Y, Garneys LM, et al. The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 161(3): 145-55, 2013.
 59. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 30(9): RC26-30, 2007.
 60. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int* 28(11): 3261-9, 2017.
 61. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D, Mabileau G. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 287(28): 23517-26, 2012.
 62. Gustafson B, Eliasson B, Smith U. Thiazolidinediones increase the wingless-type MMTV integration site family (WNT) inhibitor Dickkopf-1 in adipocytes: a link with osteogenesis. *Diabetologia* 53(3): 536-40, 2010.
 63. Tsirella E, Mavranakas T, Rager O, Tsartsalis S, Kallaras K, Kokkas B, et al. Low dose pioglitazone does not affect bone formation and resorption markers or bone mineral density in streptozocin-induced diabetic rats. *J Physiol Pharmacol* 63(2): 201-4, 2012.
 64. Syversen U, Stunes AK, Gustafsson BI, Obrant KJ, Nord-sletten L, Berge R, et al. Different skeletal effects of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)alpha agonist fenofibrate and the PPARgamma agonist pioglitazone. *BMC Endocr Disord* 9: 10, 2009.

65. Krause U, Harris S, Green A, Ylostalo J, Zeitouni S, Lee N, et al. Pharmaceutical modulation of canonical Wnt signaling in multipotent stromal cells for improved osteoinductive therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(9): 4147-52, 2010.
66. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill G a, Shockley KR, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 148(2): 903-11, Syversen U, Stunes AK, Gustafsson BI, Obrant KJ, Nordslatten L, Berge R, et al. Different skeletal effects of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)alpha agonist fenofibrate and the PPARgamma agonist pioglitazone. *BMC Endocr Disord* 9: 10, 2007.
67. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res* 60(6): 1604-8, 2000.
68. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, Avtanski D, Park A, Patel P, et al. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11): 6099-105, 2005.
69. Seto-Young D, Avtanski D, Parikh G, Suwandhi P, Strizhevsky M, Araki T, et al. Rosiglitazone and pioglitazone inhibit estrogen synthesis in human granulosa cells by interfering with androgen binding to aromatase. *Horm Metab Res* 43(4): 250-6, 2011.
70. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9): 3349-54, 2006.
71. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 28(7): 759-71, 2011.
72. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2): 592-600, 2010.
73. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med* 6(9): e1000154, 2009.
74. Bilik D, McEwen LN, Brown MB, Pomeroy NE, Kim C, Asao K, et al. Thiazolidinediones and fractures: evidence from translating research into action for diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95(10): 4560-65, 2010.
75. Kahn SE, Haffner SM, Heise M a, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355(23): 2427-43, 2006.
76. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180(1): 32-9, 2009.
77. Pavlova V, Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta- Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 18(5): 502-7, 2018.
78. Hsiao F-Y, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients: a Taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia* 53(3): 489-96, 2010.
79. Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 15(8): 491-6, 2009.
80. Bazelier MT, Vestergaard P, Gallagher AM, van Staa T-P, Cooper C, Leufkens HGM, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: disease or drugs? *Calcif Tissue Int* 90(6): 450-7, 2012.
81. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 68: 115-23, 2014.
82. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681): 2125-35, 2009.
83. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn A-R. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 32(3): 187-202, 2009.
84. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299(13): 1561-73, 2008.
85. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJM, Fraser WD. Receptors and effects of gut hor-

- mones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol* 11: 12, 2011.
86. Kim J-Y, Lee S-K, Jo K-J, Song D-Y, Lim D-M, Park K-Y, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci* 92(10): 533-40, 2013.
87. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 225(2): 585-92, 2010.
88. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez MDM, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(3): E634-43, 2010.
89. Li J, Fu L-Z, Liu L, Xie F, Dai R-C. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist Liraglutide Alters Bone Marrow Exosome-Mediated miRNA Signal Pathways in Ovariectomized Rats with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit* 23: 5410-9, 2017.
90. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 84(6): 453-61, 2009.
91. Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *J Endocrinol* 219(1): 59-68, 2013.
92. Raun K, von Voss P, Gotfredsen CF, Golozoubova V, Rolin B, Knudsen LB. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes* 56(1): 8-15, 2007.
93. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 149(2): 574-9, 2008.
94. Sbaraglini ML, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD. Saxagliptin affects long-bone microarchitecture and decreases the osteogenic potential of bone marrow stromal cells. *Eur J Pharmacol* 727C: 8-14, 2014.
95. Gallagher EJ, Sun H, Kornhauser C, Tobin-Hess A, Epstein S, Yakar S, et al. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on bone in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 30(3): 191-200, 2014.
96. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynbas MD. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology* 152(2): 457-67, 2011.
97. Glorie L, Behets GJ, Baerts L, De Meester I, D'Haese PC, Verhulst A. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(5): E447-55, 2014.
98. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 100(8): 2909-17, 2015.
99. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 6(3): 260-6, 2014.
100. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 48(1): 107-15, 2014.
101. Driessen JHM, Vries F, Onzenoort H, Harvey NC, Neef C, Bergh JPW, et al. The use of incretins and fractures - a meta analysis on population based real life data. *Br J Clin Pharmacol* 83(4): 923-6, 2017.
102. Cheng L, Hu Y, Li Y, Cao X, Bai N, Lu T, et al. Glucagon like peptide 1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* e3168, 2019.
103. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, Adler A, Bethel MA, Buse JB, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes, Obes Metab* 19(1): 78-86, 2017.
104. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, Scirica BM, Yanuv I, Rozenberg A, et al. Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 38(11): 2142-50, 2015.
105. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures:

- a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 34(11): 2474-6, 2011.
106. Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai T, Chai S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Reboldi G, editor. *PLoS One* 12(12): e0187537, 2017.
 107. Cavallari I, Maddaloni E. Cardiovascular effects of SGLT-2 inhibitors: What we have learned from cardiovascular outcome trials and what we still need to understand. *Diabetes Metab Res Rev* 35(4): e3124, 2019.
 108. Thrailkill KM, Nyman JS, Bunn RC, Uppuganti S, Thompson KL, Lumpkin CK, et al. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone* 94: 141-51, 2017.
 109. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone* 82: 101-7, 2016.
 110. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. *Front Pharmacol* 9: 1517, 2019.
 111. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1): 44-51, 2016.
 112. 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 Obes Metab* 20(3): 520-9, 2018.
 113. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 16(2): 159-69, 2014.
 114. Kohler S, Kaspers S, Salsali A, Zeller C, Woerle HJ. Analysis of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Empagliflozin in Pooled Data From Placebo-Controlled Trials and a Head-to-Head Study Versus Glimepiride. *Diabetes Care* 41(8): 1809-16, 2018.
 115. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 85(4): 962-71, 2014.
 116. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1): 157-66, 2016.
 117. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 363: k4365, 2018.
 118. Schmedt N, Andersohn F, Walker J, Garbe E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of fractures of the upper or lower limbs in patients with type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes, Obes Metab* 21(1): 52-60, 2019.
 119. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med* 170(3): 155, 2019.
 120. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 18(12): 1199-206, 2016.
 121. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 33(6): e2903, 2017.
 122. Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, Sharma M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 146: 180-90, 2018.
 123. Li X, Li T, Cheng Y, Lu Y, Xue M, Xu L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus: an updated meta analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35(7): e3170, 2019.
 124. Stage TB, Christensen M-MH, Jørgensen NR, Beck-Nielsen H, Brøsen K, Gram J, et al. Effects of metformin, rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. *Bone* 112: 35-41, 2018.

125. Schwartz A V. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia* 60(7): 1170-9, 2017.
126. Losada-Grande E, Hawley S, Soldevila B, Martinez-Laguna D, Nogues X, Diez-Perez A, et al. Insulin use and Excess Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity-Matched cohort analysis. *Sci Rep* 7(1): 3781, 2017.
127. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13(11): 674-86, 2017.
128. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305(21): 2184-92, 2011.
129. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 29(12): 2585-96, 2018.
130. McCloskey E V, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31(5): 940-8, 2016.
131. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Lehmann T, Hans D, Lamy O, et al. Trabecular bone score in type 1 diabetes--a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 27(1): 127-33, 2016.
132. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2): 475-82, 2015.
133. 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* 98(2): 602-9, 2013.
134. Baleanu F, Bergmann P, Hambye AS, Dekelver C, Iconaru L, Cappelle SI, et al. Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A study from the FRISBEE cohort. *Int J Clin Pract* 73(5): e13347, 2019.
135. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res* 33(11):1923-30, 2018.
136. Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL, fracture intervention trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 27(7): 1547-53, 2004.
137. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Gerstoft F, Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment-a Danish case-control study. *Osteoporos Int* 28(1): 321-8, 2017.
138. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 88(3): 209-14, 2011.
139. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 98(2): 114-22, 2016.
140. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 19(5): 764-72, 2004.
141. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw K-T, et al. Effects of Raloxifene on Fracture Risk in Postmenopausal Women: The Raloxifene Use for The Heart Trial. *J Bone Miner Res* 23(1): 112-20, 2007.
142. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 91: 152-8, 2016.
143. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 116: 58-66, 2018.
144. Silverman S, Miller P, Sebba A, Weitz M, Wan X, Alam J, et al. The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year non-vertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int* 24(8): 2309-17, 2013.
145. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 85(6): 484-93, 2009.
146. Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou C-L, Marin F, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Fracture Rate, Quality of

Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 99(3): 259-71, 2016.

147. Soen S, Fujiwara S, Takayanagi R, Kajimoto K, Tsujimoto M, Kimura S, et al. Real-world effectiveness of daily teriparatide in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: final results from the 24-month Japan Fracture Observational Study (JFOS). *Curr Med Res Opin* 33(11): 2049-56, 2017.
148. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 70: 57-71, 2017.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

SGLT-2 inibitori alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: un trattamento costo-efficace?

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104d>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2, come noto, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (1-2) e microvascolari (3-4). Le complicanze croniche del diabete, tuttavia, non contribuiscono soltanto ad aumentare significativamente il rischio di morte e di invalidità (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>), ma anche i costi socio-sanitari di tutti i sistemi sanitari mondiali (5). L'intensificazione del controllo glicemico sul rischio incidente di malattie cardiovascolari e di morte è stato oggetto di numerosi studi clinici tra il 1990 e i primi anni del 2000 (6-12); i trial che avevano come scopo quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto con diabete di tipo 2 (13), hanno mostrato risultati positivi, senza tuttavia modificare la prognosi *quod vitam* della malattia diabetica (13). Tale paradossale risultato sembrava suggerire che la riduzione della morbilità cardiovascolare, ottenuto con una terapia ipoglicemizzante maggiormente aggressiva (cioè con target glicemici più ambiziosi), si accompagnasse ad un aumento di letalità degli eventi cardiovascolari. In alcuni studi (9-12) (uno dei quali interrotto prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento [12]), in effetti, nonostante una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) non fatali, si è assistito ad un inatteso aumento della mortalità cardiovascolare. Questo sorprendente risultato trova un possibile razionale nell'eccesso di eventi ipoglicemici (totali e gravi) (13-14) e nell'aumento di peso dei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante aggressivi, dove l'uso di insulina e insulino secretagoghi (13) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (14-15).

Il fatto che raggiungere livelli di HbA_{1c} più bassi possibili fosse in realtà da perseguire e non da evitare, è stato confermato successivamente da trial clinici con endpoint cardiovascolari (CVOT) (16), che hanno dimostrato come l'ottenimento di un buon controllo glicemico senza ipoglicemie e aumento di peso, determinasse una riduzione di morbilità

Tabella 1 ♦ Revisione sistematica di letteratura: principali studi clinici e meta-analisi degli ultimi 10 anni su SGLT-2 inibitori

AUTHOR	COUNTRY/ CURRENCY	INTERVENTIONS	TYPE OF ANALYSIS	INCREMENTAL COST	INCREMENTAL COST (QALY)	INCREMENTAL COST PER QALY GAINED	AUTHORS' CONCLUSIONS
Johnston R 2017 (33)	Regno Unito, Sterline	Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, esitagliptin, pioglitazone, gliclazide, repaglinide (pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina)	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Pioglitazone è l'opzione meno costosa; gliclazide e sitagliptin costano più del pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin costano di più di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Glicazide si associa a minori QALY vs pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin si associano a QALYs maggiori di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Pioglitazone costa meno e dà maggiori benefici di gliclazide e sitagliptin. Canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno ICUR <20,000 €/QALY vs sitagliptin, ma 20,000 €/QALY vs gliclazide e pioglitazone	Dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin in monoterapia sono costo-efficaci rispetto a sitagliptin, ma non rispetto a gliclazide, pioglitazone o repaglinide, anche se potrebbero essere competitivi
Hong D 2019 (27)	Diversi sistemi sanitari, Dollari USA 2013	GLP-1, SGLT-2, DPP-4i vs altri farmaci (Review)	Costo-utilità	I nuovi farmaci aumentano i costi rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	I nuovi farmaci aumentano i QALY rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	ICUR favorevoli per costo-efficacia dei nuovi farmaci vs TZD e SU, variabili vs insulina	I nuovi farmaci sono generalmente costo- efficaci nei vari sistemi sanitari
Gu 2016 (34)	Cina, Yuan 2014	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa a costi più bassi (-177,706 Y) per prezzo più basso per farmaci e ridotto costo preventivi	Exenatide: QALY +1.94, aspett. vita +0.03 anni	Exenatide è più vantaggiosa	Exenatide è superiore a glargine (con maggiori QALY e minori costi). I risultati sono confermati da analisi di sensibilità
Vega- Hernandez 2017 (32)	Regno Unito, Sterline 2016	Liraglutide 1.2/1.8 mg vs Dapagliflozin 10 mg (in duplice/ triplice terapia)	Costo-efficacia (lifetime)	Duplici terapia: liraglutide 1.2 mg - costi del trattamento più alti - costi complicanze più bassi - costi totali inferiori liraglutide 1.8 mg - costi del farmaco più alti - costi complicanze più bassi - costi totali superiori	Duplici terapia: liraglutide 1.2 e 1.8 mg: aumento di QALYs e aspettativa di vita Triplice terapia: lira 1.2 QALY +0.064 lira 1.8 QALY +0.067	Liraglutide 1.2 mg è superiore a dapagliflozin 10 mg per efficacia con costi minori. Liraglutide 1.8 è costo- efficace anche nella maggioranza delle analisi di sensibilità	Liraglutide 1.2 mg e 1.8 mg sono costo-efficaci rispetto a dapagliflozin 1.2 e 1.8 mg sia in duplice che in triplice terapia

AUTHOR	COUNTRY/ CURRENCY	INTERVENTIONS	TYPE OF ANALYSIS	INCREMENTAL COST	INCREMENTAL COST (QALY)	INCREMENTAL COST PER QALY GAINED	AUTHORS' CONCLUSIONS
Tzanetakos 2016 (31)	Grecia, Euro 2015	Dapagliflozin vs: - Sulfanilurea - DPP4i in aggiunta a metformina	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	Costi diretti lifetime (€): Dapagliflozin vs Sulfanilurea 24,997 vs 19,855 Dapagliflozin vs DPP-4i 25,088 vs 24,332	Aspettativa vita (anni) Dapagliflozin vs SU 14.77 vs 14.76 Dapagliflozin vs DPP-4i 14.71 vs 14.70 QALYs Dapagliflozin vs SU 12.22 vs 11.73 Dapagliflozin vs DPP-4i 12.24 vs 12.19	ICER (€/QALY) - vs SU 10,623€ - vs DPP-4i 17,695€	Dapagliflozin ha il 79.7% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a SU o DPP4i con una soglia di WTP di €34,000 /QALY
Sabapathy 2016 (38)	Canada, CAN\$	- Canagliflozin 300 mg - Canagliflozin 100 mg vs Sitagliptin 100 mg in aggiunta a metformina e sulfanilurea	Costo-efficacia (40 anni)	CANA 300 mg vs SITA 100 mg Costi totali (\$) 44,680 vs 46,897 (diff.: -2,217) CANA 100 mg vs SITA 100 mg 45,247 vs 47,807 (diff. -2,560)	CANA 300 mg vs SITA Aspettativa vita (anni) 11.99 vs 11.76 (+0.23) QALYs 8.65 vs 8.35 (+0.31) CANA 100 mg vs SITA Aspettativa vita (anni) 12.04 vs 11.83 (+0.21) QALYs 8.64 vs 8.37 (+0.28)	Canagliflozin (300 mg e 100 mg) si associa a riduzione dei costi ed aumento dei QALY rispetto a sitagliptin	Canagliflozin ha il 100% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a sitagliptin per qualsiasi WTP

sembrano, infatti, essere molto incoraggianti (35-37).

I risultati di tali analisi hanno mostrato che l'aumento dei costi di acquisizione del farmaco con la sostituzione delle sulfaniluree con gli SGLT-2i viene interamente compensato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari (35-37), dei costi dell'auto-monitoraggio della glicemia e della gestione degli eventi ipoglicemici. Complessivamente, quindi, la sostituzione progressiva delle sulfaniluree con un SGLT-2i può avvenire non solo senza aggravio per il SSN, ma addirittura con un risparmio non indifferente, come suggerito da uno studio italiano di *budget impact* che ha mostrato la costo-efficacia della sostituzione di sulfaniluree, DPP-4 e glitazoni, con un SGLT-2i (29).

In ultimo, per onestà intellettuale, va ricordato il ben noto paradosso per cui un farmaco che prolunghi la sopravvivenza dei pazienti, sia gravato da maggiori costi per la gestione della cronicità "dei sopravvissuti". Tuttavia, riteniamo che l'inclusione esplicita della mortalità all'interno di un'analisi di *budget impact* per una patologia cronica sia non solo metodologicamente scorretta, ma anche di dubbia eticità.

CONCLUSIONI

In conclusione, le considerazioni di *budget impact* sopra elencate, dovrebbero portare a considerare gli SGLT-2i (così come i GLP-1RA) una valida opzione terapeutica, non solo dal punto di vista clinico, ma anche (e soprattutto!) economico, in particolar modo nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Il massivo utilizzo di questi farmaci innovativi potrebbe quindi avvenire senza un impatto negativo sul budget a carico del SSN, ma anzi probabilmente con cospicui risparmi a lungo termine. Per tali motivi, la sostituzione di farmaci obsoleti e dannosi, quali le sulfaniluree (23) (come richiesto dalle nuove linee guida italiane [26]), con gli inibitori della SGLT-2 potrebbe, alla luce di quanto detto, non solo essere economicamente sostenibile, ma addirittura auspicabile.

e mortalità cardiovascolare (17-21). Questi trial effettuati su nuove classi di farmaci quali gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del Sodium.Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2i) avevano nel disegno l'obbligo di minimizzare le differenze di controllo glicemico tra i due gruppi; tuttavia in nessuno dei CVOT si è ottenuto un compenso glicemico sovrapponibile con differenze di HbA1c medie durante il follow-up tra 0.3 e 0.7% a favore del gruppo di trattamento. Questo, unitamente ad effetti intrinseci e/o extra-glicemici di queste nuove molecole e al loro minor rischio ipoglicemico, hanno portato a risultati inaspettati, quanto eclatanti, osservati nei recenti trial CVOT. Qualunque sia il meccanismo con il quale avvenga tutto ciò, che non è argomento di questo lavoro, è innegabile che oggi abbiamo a nostra disposizione farmaci che hanno modificato significativamente la prognosi dei pazienti con diabete di tipo 2. Tali farmaci, ovvero gli SGLT-2i e i GLP-1RA, sono, rispetto a farmaci obsoleti quali le sulfaniluree, infatti, più sicuri (21-23) ed efficaci sulla glicemia (24) e hanno marcati effetti protettivi sulle complicanze micro (25), macrovascolari (20-21) e sulla mortalità (20-21).

Recentemente sono state pubblicate le nuove linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 da parte della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi (26), che impongono un'attenta riflessione sia clinica, sia medico legale. Infatti, in nessun caso le sulfaniluree, farmaci con bassi costi diretti, rientrano negli algoritmi terapeutici e pertanto sia la mancata prescrizione, che la loro deprescrizione hanno inevitabili riflessi sulla spesa sanitaria complessiva.

SOSTENIBILITÀ DELL'INNOVAZIONE

In quest'ottica, considerando anche la sostenibilità da un punto di vista economico dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2, vanno rivisitati i farmaci innovativi.

Infatti, gli effetti favorevoli, visti su morbilità e mortalità con SGLT-2i e GLP-1RA, comportano dei costi diretti molto più elevati di quelli necessari per sulfaniluree o pioglitazone, potendo mettere in dubbio la loro sostenibilità da parte dei sistemi sanitari.

Queste comprensibili preoccupazioni potrebbero, tuttavia, essere fuorvianti e non supportate dalle evidenze, in quanto i farmaci "innovativi" hanno non solo costi molto diversi tra loro (ad esempio gli SGLT-2i sono sicuramente più economici rispetto ai GLP-1RA), ma anche dei vantaggi in termini di risparmio sui costi indiretti, che non sono affatto trascurabili.

Molte analisi farmaco-economiche (Tab. 1) effettuate sulla base dei grandi trial CVOT e su studi osservazionali, hanno infatti mostrato in maniera quasi unanime gli ottimi profili di costo-efficacia dei nuovi farmaci, sia grazie alla riduzione dei ricoveri per gli eventi cardiovascolari e microvascolari (in particolar modo quelli renali) (27), sia per la minore spesa in termini di ipoglicemie (22-28) e automonitoraggio glicemico (29-30). Tali vantaggi sono stati evidenziati per tutti gli SGLT-2 inibitori nei confronti di quasi tutte le classi di farmaci ipoglicemizzanti, quali ad esempio l'insulina (27), le sulfaniluree (27, 31), gli inibitori della DPP-4 (4, 32-33), i tiazolidinedioni (27) e gli inibitori delle alfa-glucosidasi (34).

Non bisogna inoltre dimenticare come gli SGLT-2i siano in grado di modificare contestualmente più parametri clinici nei pazienti con DMT2: riducono molto efficacemente i valori di HbA1c, hanno effetti benefici, anche importanti, su peso corporeo e pressione arteriosa, migliorano l'assetto lipidico, riducendo l'impiego di altri farmaci, quali insulina, antipertensivi e ipolipemizzanti. Pertanto, i pazienti trattati con queste classi di farmaci, in particolare gli SGLT-2i, potrebbero determinare anche un risparmio indiretto della spesa farmaceutica (27), punto dolente di tutte le analisi farmaco-economiche.

Tutte queste considerazioni, dovrebbero incrementare l'utilizzo dei farmaci innovativi, sostituendoli a farmaci obsoleti, quali le sulfaniluree, che seppur molto economici, poco utili nel controllo glicemico a lungo termine (24) e potenzialmente dannosi per ipoglicemie e aumento di mortalità (23). Sarebbe quindi auspicabile, nei pazienti che necessitino di più farmaci, oltre la metformina, per il controllo della glicemia, sostituire le sulfaniluree, almeno con un SGLT-2 inibitore (meno costoso rispetto ai GLP-1RA). Le analisi di budget impact che abbiano preso in considerazione la sostituzione delle sulfaniluree (in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina) con SGLT-2 inibitore

BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 287(19): 2570-81, 2002.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 75(9733): 2215-22, 2010.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 29(11): 1127-50, 2019.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(2): 140-49, 2019.
5. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 41(5): 917-28, 2018.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 352(9131): 854-65, 1998.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 352(9131): 837-53, 1998.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 366(9493): 1279-89, 2005.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 28(2): 103-17, 1995.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358(24): 2560-72, 2008.
12. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011.
13. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 19(9): 604-12, 2009.
14. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012.
15. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018.
16. Mannucci E, Monami M, Ceriello A, Rotella CM. Back to glycemic control: An alternative look at the results of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 27(4): 375-77, 2017.
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 377(13): 1228-39, 2017.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 381(9): 841-51, 2019.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 375(19): 1834-44, 2016.

20. Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovascular diabetology* 18(1): 112, 2019.
21. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(7): 1106-14, 2020.
22. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 16(5): 457-66, 2014.
23. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(10): 1601-08, 2020.
24. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 31(4): 1027-34, 2021.
25. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB. Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(4): 1225-34, 2021.
26. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3), 2021.
27. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 37(6): 777-818, 2019.
28. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 160(6): 909-17, 2009.
29. Mannucci E, Torre E, Berto P. Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2: 125-34, 2015.
30. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Economic Evaluation of Dulaglutide vs Traditional Therapies: Implications of the Outcomes of the Rewind Study. *Clinicoecon Outcomes Res* 12: 177-89, 2020.
31. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadas N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clin Drug Investig* 36(8): 649-59, 2016.
32. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther* 8(3): 513-30, 2017.
33. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 21(2): 1-218, 2017.
34. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng Y, Zhen X, Dong H. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS One* 11(11): e0165629, 2016.
35. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 32(7): 890-98, 2015.
36. Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes* 9(1): 39-47, 2015.
37. Salem A, Men P, Ramos M, Zhang YJ, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin compared with glimepiride in patients with Type 2 diabetes in China. *J Comp Eff Res* 10(6): 469-80, 2021.
38. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 23(2): e151-168, 2016.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 4/2021

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2104e>

Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG Outcome Trial ● *Costo-efficacia dell'aggiunta di empagliflozin alla terapia di pazienti diabetici con malattia renale negli stati Uniti: analisi dei risultati dello studio EMPA-REG*

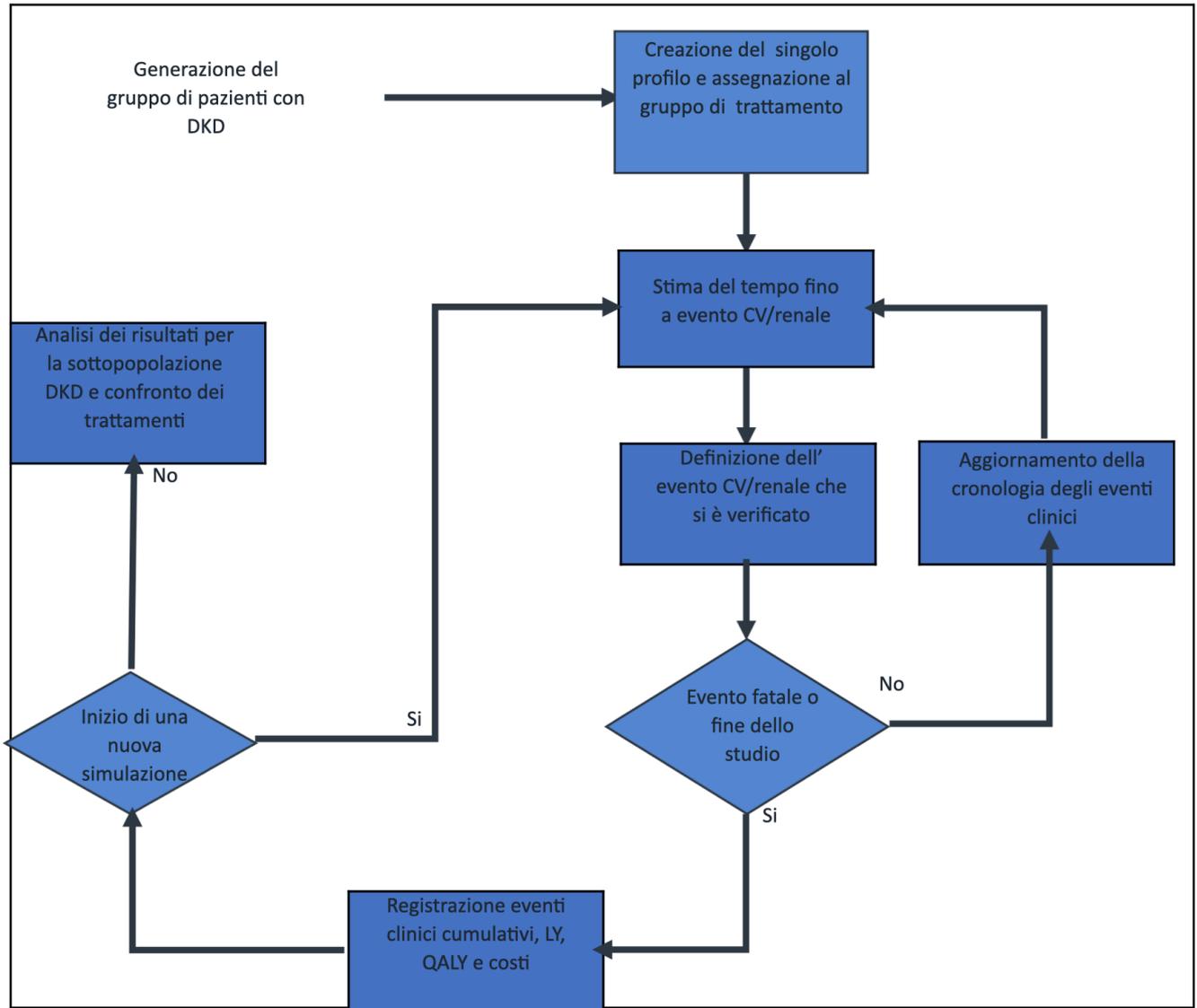
Odette S. Reifsnider, Anuraag R. Kansal, Christoph Wanner et al. Am J Kidney Dis 52(2):272-286, 2021. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.014.

Numerosi trials clinici hanno dimostrato come i farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori (SGLT2i) abbiano un effetto benefico sulla funzionalità renale, riducendo il rischio di nefropatia o rallentandone il peggioramento, se già presente, in pazienti con diabete di tipo 2. I costi diretti di tali farmaci sono però più elevati di quelli di farmaci appartenenti ad altre classi farmaceutiche, utilizzate nella terapia di pazienti diabetici. Come ben evidenziato anche nell'editoriale del dr. Monami, i dati disponibili suggeriscono fortemente che a fronte di un'iniziale maggiore costo diretto l'impiego degli SGLT2i sia conveniente anche in termini di economia sanitaria, in quanto il loro impiego risulta in una riduzione delle complicanze e delle ospedalizzazioni.

Gli autori dello studio qui riassunto hanno condotto una simulazione, utilizzando i dati del trial EMPA-REG OUTCOME, per confermare ulteriormente questa ipotesi. In figura 1 è schematizzato il disegno dello studio, basato su un approccio di analisi denominato DES (Discrete Event Simulation).

Il parametro utilizzato per quantificare questo beneficio è stato il rapporto incrementale costo/efficacia (ICER), calcolato dividendo i dollari spesi per gli anni guadagnati in termini di qualità di vita (QALY). L'ICER per l'aggiunta di empagliflozin alla terapia standard rispetto alla sola terapia standard era di 25974 dollari/QALY, empagliflozin aggiungeva un QALY di 0,67. I risultati erano legati al minor numero di eventi (morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, progressione della albuminuria) nei soggetti che assumevano empagliflozin. L'analisi condotta in questo studio effettuata con un metodo di simulazione abbastanza complesso e certamente non privo di limiti tecnici, ma che consente una assoluta oggettività nell'analisi, dimostra, anche dal punto di vista delle compagnie di assicurazione sanitaria, che negli Stati Uniti sono molto attente ai costi, come l'aggiunta di empagliflozin sia conveniente e raccomandabile nei pazienti con nefropatia diabetica. Questo studio conferma quindi i dati già disponibili in relazione alla costo-efficacia della terapia con SGLT2i e supporta le conclusioni dell'editoriale di Matteo Monami.

Figura 1 ♦ Schematizzazione del disegno dello studio
 CV=cardiovascolare, DKD=Diabetic Kidney Disease, malattia renale diabetica



In questo numero abbiamo selezionato i commenti del Journal Club più letti relativi ai due temi principali trattati nelle altre rubriche. Troverete quindi commenti relativi al tema “diabete e osso” apparsi nel corso dell’ultimo anno nell’area tematica “Altri aspetti patogenetici del diabete di tipo 2” e commenti dall’area tematica “Epidemiologia del diabete e suoi fattori di rischio; costi e modelli assistenziali” che trattano aspetti di costo-efficacia dei trattamenti.

Altri aspetti patogenetici del diabete di tipo 2

L’inibizione degli SGLT2 può essere di troppo? - A cura di Giuseppe Defeudis

Gerber C, Wang X, David V, Quaggin SE, Isakova T, Martin A. Long-Term Effects of SGLT2 Deletion on Bone and Mineral Metabolism in Mice. *JBMR Plus*. 2021 Jul 6; 5(8):e10526. doi: 10.1002/jbm4.10526

Link al commento del Journal Club: Long-Term Effects of SGLT2 Deletion on Bone and Mineral Metabolism in Mice (siditalia.it)

Il paziente con diabete e ipogonadismo, se trattato con testosterone, diventa un “osso duro”? - A cura di Giuseppe Defeudis

Colleluori G, Aguirre L, Napoli N, Qualls C, Villareal DT, Armamento-Villareal R. Testosterone Therapy Effects on Bone Mass and Turnover in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 106(8):e3058-e3068, 2021

Link al commento del Journal Club: Testosterone Therapy Effects on Bone Mass and Turnover in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes (siditalia.it)

I livelli di osteocalcina non sono legati all’insorgenza di DMT2: nuove evidenze dagli uomini Giapponesi - A cura di Alessandro Rizzi

Iki M, Yura A, Fujita Y, Kouda K, Tamaki J, Tachiki T, Kajita E, Iwaki H, Ishizuka R, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N. Circulating osteocalcin levels were not significantly associated with the risk of incident type 2 diabetes mellitus in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Bone*. 147: 115912, 2021

Link al commento del Journal Club: Circulating osteocalcin levels were not significantly associated with the risk of incident type 2 diabetes mellitus in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study (siditalia.it)

Epidemiologia del diabete e suoi fattori di rischio; costi e modelli assistenziali

Una spinta gentile può valere più di una raccomandazione - A cura di Max Petrelli e Roberto Miccoli

Belli HM, Troxel AB, Blecker SB, et al. A Behavioral Economics–Electronic Health Record Module to Promote Appropriate Diabetes Management in Older Adults: Protocol for a Pragmatic Cluster Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2021; 10(10): e28723

Link al commento del Journal Club: A Behavioral Economics–Electronic Health Record Module to Promote Appropriate Diabetes Management in Older Adults: Protocol for a Pragmatic Cluster Randomized Controlled Trial (siditalia.it)

Diabete in ospedale: quanto mi costi, ma quanto potrei risparmiare! - A cura di Max Petrelli e Roberto Miccoli

Waqas Zia Haque WZ, Andrew Paul Demidowich AP, Aniket Sidhaye A, Sherita Hill Golden SH, Mihail Zilbermint M. The Financial Impact of an Inpatient Diabetes Management Service. *Curr Diab Rep*. 21(2): 5, 2021

Link al commento del Journal Club: The Financial Impact of an Inpatient Diabetes Management Service (siditalia.it)

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

Una nuova complicanza del diabete: l'osteopatia

Antonio Stefano Salcuni, Maria Carpentieri, Silvia Maria Sciannimanico, Silvia Galasso, Sandra Agus, Claudia Cipri, Miriam Cellini, Fabio Vescini

SOC di Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104f>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) e l'osteoporosi rappresentano patologie croniche associate a grave morbilità nonché a un aumento della mortalità e delle spese sanitarie. La possibile associazione tra queste due patologie è un argomento molto dibattuto e ancora controverso. Entrambe sono influenzate dall'invecchiamento e da cambiamenti nello stile di vita che possono in parte spiegare questa associazione anche se le teorie attuali si orientano su un effetto negativo diretto del diabete sull'osso. I risultati di una recente metanalisi (1) hanno evidenziato come il rischio relativo (RR) di frattura di femore sia raddoppiato nei diabetici rispetto ai non diabetici e tale aumento si osserva soprattutto per il DMT1 (RR: 5.3, IC 3.4-8.3) rispetto al DMT2 (RR: 1.6, IC 1.4-1.8). In differenti studi caso-controllo è emerso un aumento del rischio di eventi cardiovascolari post-operatori nei pazienti con DM e frattura di femore, che ha determinato un prolungamento del ricovero ospedaliero (2) e una mortalità maggiore di 1.4 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici (3).

Il meccanismo alla base della fragilità scheletrica nei diabetici è multifattoriale, imputabile alla fisiopatologia delle varie forme di diabete. Il DMT1 è caratterizzato dal deficit di insulina, oltre che ad acidosi e ipercalcemia. Queste alterazioni metaboliche si presentano in genere prima dei 25-30 anni, al raggiungimento del picco

di massa ossea (PMO). Infatti, l'insulina è essenziale nella differenziazione degli osteoblasti oltre a legarsi al recettore dell'IGF-1, che ha un effetto anabolico sull'osso. Peraltro, il DMT1 si può associare con altre patologie autoimmuni che possono danneggiare l'osso (celiachia, Basedow ecc.). Il DMT2, caratterizzato da eccesso di insulina con insulino-resistenza, si accompagna in genere ad aumento di peso ed obesità; questi benché aumentino il carico sull'osso, effetto potenzialmente anabolico, per contro inducono un danno per l'infiammazione cronica e l'alterazione delle adipochine. Nel DMT2 le alterazioni metaboliche si presentano ad un'età più avanzata, spesso quando è stato già raggiunto il picco di massa ossea. Tali diversi meccanismi fisiopatologici spiegano perché la densità minerale ossea (BMD) valutata mediante DXA sia in genere ridotta nel DMT1 (4-6) e normale o aumentata nel DMT2 (7-8). I due sottotipi, con il tempo determinano la osteopatia diabetica (OD), caratterizzata da invecchiamento precoce dell'osso imputabile allo stress ossidativo, oltre che ad un'eccessiva formazione di prodotti finali di glicazione avanzata e danno micro-vascolare (9). Questi danni incidono negativamente sulla qualità dell'osso e in alcuni casi sulla densità, ed aumentano conseguentemente il rischio fratturativo. A questi aspetti propri della struttura dell'osso, è necessario aggiungere l'aumentato rischio di caduta, dipendente tanto dalle terapie (insulina o sulfaniluree) quanto dalle complicanze croniche del

DM (riduzione del visus da retinopatia, arteriopatia obli-
terante cronica, neuropatia). Infine, dobbiamo osservare
come due classi di farmaci ipoglicemizzanti hanno un
peggiore profilo di rischio sull'osso:

- i glitazoni, mediante l'attivazione del PPAR γ , indu-
cono la differenziazione delle cellule mesenchimali
in senso adipocitario a discapito della differenziazio-
ne in senso osteoblastico (10);
- gli SGLT2-inibitori, mediante l'aumento della glic-
osuria, aumentano l'escrezione renale di calcio e la fo-
sfatemia, con aumento secondario di FGF-23 (ormone
fosfaturico che provocherebbe un danno all'osso) (11).

CASO CLINICO

Nel febbraio 2018, un uomo di 77 anni, caucasico, veniva
inviato al nostro ambulatorio di malattie del metaboli-
smo minerale, dopo valutazione diabetologica, per lo
screening dell'osteopatia diabetica. Il diabete mellito di
tipo 2 era noto da 15 anni ed era sempre stato in discre-
to compenso glicometabolico (ultimo valore di HbA $_{1c}$:
6.4%). Il paziente era in terapia insulinica con schema
basal-plus. Presentava come complicanza cronica del dia-
bete una neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori.
Le comorbidità, la terapia farmacologica assunta e la re-
lativa posologia sono riportate nella tabella 1.

Decorso clinico. Al momento della prima visita ambulatoriale il
paziente pesava 74,5 kg ed era alto 179 cm (BMI 23,3 kg/m 2). Non pre-
sentava segni o sintomi di endocrinopatie in atto. Al colloquio emer-
gevano alcuni fattori rischio per fragilità scheletrica (Tab. 2) e riferiva
una riduzione in altezza di circa 5 cm dall'età giovanile. In considera-
zione della riduzione di altezza e della presenza di una complicanza
cronica del diabete, è stata richiesta l'esecuzione di una radiografia
della colonna dorso-lombo-sacrale che ha evidenziato la presenza di
frattura a cuneo anteriore di grado lieve a carico del soma di L $_3$ e di L $_1$ e
a cuneo anteriore di grado moderato a carico del soma di D $_{12}$ e di D $_{11}$. A
completamento diagnostico venivano richiesti una densitometria os-
sea (DXA) lombare e femorale e gli esami di metabolismo fosfo-calcico
di seguito riportati:

- DXA= BMD Lombare 1.157 g/cm 2 T-score +0.6, Z-score +1.7; BMD
Collo Femore (FN) 0,838 g/cm 2 T-score -0.7, Z-score +0.7; BMD Fe-
more Totale (TN) 0,980 g/cm 2 T-score -0.3, Z-score +0.6;
- Esami ematochimici= emocromo con evidenza di trait talassemico,
calcemia totale: 9,5 mg/dL, albumina 4,5 g/dL, fosforemia: 3,6
mg/dL, PTH 64 pg/ml (15-66), 25OH vitamina D: 3 ng/mL (>20),

fosfatasi alcalina 66 U/I (40-129), calciuria urine 24h: 50 mg/die,
Clearance creatinina: 60 ml/min, creatinina 0,79 mg/dL, elettro-
foresi proteica non evidenziante la presenza di componenti mo-
noclonali, VES 12 mm.

Sulla base degli esami eseguiti è stata effettuata una diagnosi di
"osteoporosi complicata da multiple fratture vertebrali in paziente
con diabete mellito di tipo 2 ed ipovitaminosi D" ed è stata prescrit-
ta terapia con colecalciferolo 50.000 U 1 flaconcino a settimana per 2
mesi seguito da colecalciferolo 50.000 U ogni 2 settimane. È stato con-
sigliato l'incremento dell'introito di calcio con la dieta con l'obiettivo
di assumere circa 1 grammo di calcio al giorno, e la rivalutazione del
metabolismo fosfo-calcico dopo 2 mesi con ulteriori esami di approfonda-
mento diagnostico.

I nuovi esami, eseguiti in condizioni di normovitaminosi D, mostrava-
no:

- calcemia totale: 9,6 mg/dL, albumina 4,1 g/dL, fosforemia: 3,2
mg/dL, PTH 43 pg/ml (15-88), 25OH vitamina D 36,8 ng/mL, fo-
sfatasi alcalina 62 U/I (30-120), calciuria urine 24h: 181 mg/die,
Clearance creatinina: 74 ml/min, creatinina 1,09 mg/dL, testo-
sterone 588 ng/dl (175-781), LH 3,39 mUI/ml (vn 1,24-8,62), TSH
2,9 mcU/ml, FT $_4$ 0,88 ng/dl, cortisolo dopo 1 mg di desametasone
(test di Nugent): 0,9 mcg/dl (vn <1,8).

Si confermava la diagnosi iniziale e si consigliava l'avvio di terapia con
teriparatide 20 mcg 1 iniezione sottocute al giorno come da nota 79 in
considerazione delle multiple fratture vertebrali (12).

Ai controlli successivi, eseguiti ogni 6 mesi, il paziente mostrava un'ot-
tima compliance alla terapia prescritta, un buon compenso glicemico,
non riportando nuove fratture cliniche né morfometriche vertebrali al
termine dei 2 anni di trattamento con teriparatide. Al termine della te-
rapia anabolica è stata avviata una terapia sequenziale con farmaco
anti-riassorbitivo.

DISCUSSIONE

Nell'approccio diagnostico-terapeutico all'osteopatia
diabetica è necessario valutare innanzitutto l'introito di
calcio con la dieta, i livelli di 25OH-vitamina D e lo sti-
le di vita (consumo di alcol, abitudine al fumo e attivi-
tà fisica). Inoltre, devono essere indagate la presenza di
pregresse fratture cliniche o la presenza di patologie/
farmaci potenzialmente osteopenizzanti. In presenza
di riduzione dell'altezza >4 cm rispetto a quella giova-
nile, oppure se si rileva alla visita una riduzione >2 cm
rispetto al precedente controllo, andrebbe eseguita una
radiografia del rachide dorsale e lombare per la ricerca di
deformazioni vertebrali mediante analisi semiquantita-

Tabella 1 ◆ Comorbidità e farmaci assunti dal paziente

PATOLOGIA	FARMACI	DOSAGGIO
Ipertensione arteriosa	Candesartan	16 mg/die
Dislipidemia	Simvastatina	20 mg/die
Malattia da reflusso gastroesofageo	Pantoprazolo	20 mg/die
Diabete Mellito	Insulina Glargine Insulina Lispro Metformina	8 U a sera 3 U a pranzo 850 mg x 2/die
Neuropatia arti inferiori	Pregabalin	150 mg/die

Tabella 2 ◆ Fattori di rischio fratturativo

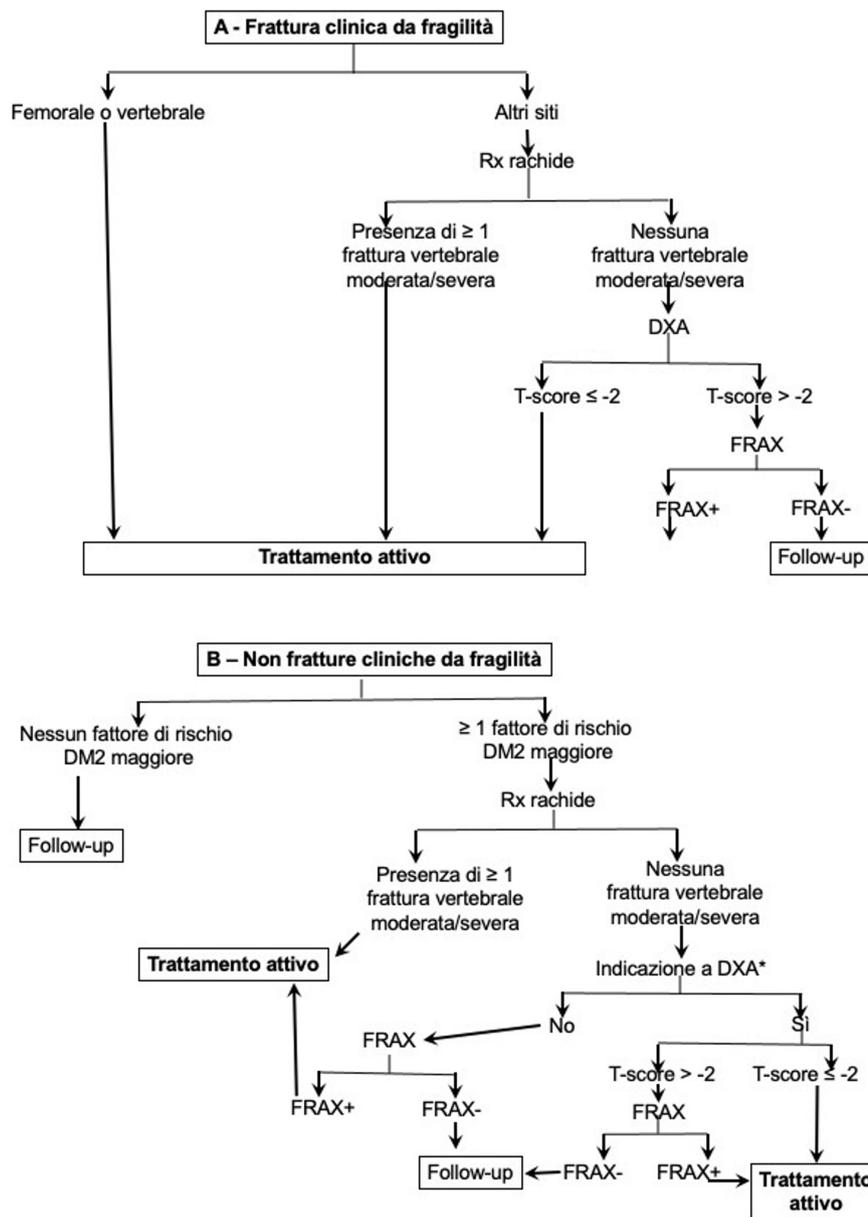
FATTORI DI RISCHIO ANAMNESTICI	PRESENZA	DESCRIZIONE
Familiarità per frattura	Sì	madre con frattura di femore
Fumo (in atto)	No	Ex fumatore (ha smesso 20 anni fa)
Alcool (3 o più unità/die)	No	Astemio
Trattamento cortisonico cronico	No	Non ha mai utilizzato cortisone
Ridotto introito di calcio con la dieta	Sì	600 mg/die
Ridotta attività fisica	No	Effettua passeggiate quotidiane e, due volte a settimana, 20 km di bicicletta
Pregresse fratture	No	-
Malattie associate a osteoporosi	Sì	Diabete mellito
Farmaci osteopenizzanti	No	-

tiva. Per stratificare meglio il rischio di frattura nei pazienti con DM2, può essere necessario eseguire in prima battuta la radiografia della colonna e solo in un secondo momento la DXA. È di estrema utilità l'applicazione di un algoritmo specifico (13) per stimare la probabilità di frattura a 10 anni (Fig. 1). I pazienti candidati al trattamento con farmaci anti-osteoporotici dovrebbero eseguire gli esami del metabolismo fosfo-calcico di I ed eventualmente di II livello, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria (14). Purtroppo, non esistono studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'efficacia anti-fratturativa dei farmaci per l'osteoporosi in questo contesto clinico e la gestione rimane affidata alla buona pratica clinica e all'esperienza del singolo medico. Le poche evidenze cliniche sono fornite da analisi post-hoc di RCT su pazienti con osteoporosi che presentavano anche DM (15-20). Una di queste (20) ha valutato gli effetti del

teriparatide (20 µg/die fino a 24 mesi) nei pazienti con e senza diabete di tipo 2. Il trattamento con questo farmaco ha avuto effetti sovrapponibili sulla BMD vertebrale e sul rischio fratturativo non vertebrale nei due gruppi, mentre l'effetto sulla BMD del collo femorale è stato maggiore nei soggetti diabetici.

In conclusione, l'osteopatia diabetica è una condizione sottostimata e conseguentemente sottotrattata. In questa condizione la valutazione della massa ossea mediante la DXA non è un buon indice predittivo di fratture e bisognerebbe eseguire in prima istanza una radiografia della colonna. La terapia farmacologica con farmaci osteoattivi sembrerebbe ugualmente efficace nel ridurre il rischio fratturativo anche nei pazienti diabetici

Figura 1 ♦ **Algoritmo diagnostico e terapeutico della fragilità scheletrica nel paziente con DM. Mod da (13)**



Nel DM2 sono state proposte 2 differenti flow chart:

- A. in presenza di frattura clinica da fragilità, i criteri FRAX sono stati calcolati senza DXA e con presenza di artrite reumatoide come fattore di rischio surrogato del DM;
- B. in assenza di frattura clinica da fragilità, i fattori di rischio per frattura nel DM2 sono: 1) durata di malattia > 10 anni, 2) trattamento con glitazoni o insulina, 3) complicanze croniche del DM, 4) persistenza per almeno 1 anno di HbA1c >8%

*Secondo le indicazioni dell'International Society of Clinical Densitometry, l'analisi DXA deve essere effettuata dopo i 65 anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Bai J, et al. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 32: 2173-96, 2020.
2. Sellmeyer DE, et al. Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 65: 1757-66, 2016.
3. Martinez-Laguna D, et al. Excess of all-cause mortality after a fracture in type 2 diabetic patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 28: 2573-81, 2017.

4. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18: 427-44, 2007.
5. Eller-Vainicher C, et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* 34: 2186-91, 2011.
6. Roggen I, et al. Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at the completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Pediatr* 79: 68-74, 2013.
7. Oei L, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control. *Diabetes Care* 2013, 6: 1619-28, 2013.
8. Zhukouskaya VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36: 1635-40, 2013.
9. Shanbhogue VV, et al. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 827-38, 2017.
10. Montagnani A, et al. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab* 15: 784-91, 2013.
11. Paschou SA, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3621-34, 2017.
12. Determinazione n° 446/2017 del 14/03/2017 – Aggiornamento della Nota 79. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determinazione_446-2017_agg_nota79.pdf.
13. Chiodini I, et al. Management of bone fragility in type 2 diabetes: Perspective from an interdisciplinary expert panel. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.014.
14. Rossini M, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 68: 1-39, 2016.
15. Keegan TH, et al; fracture intervention trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 27: 1547-53, 2004.
16. Inoue D, et al. Efficacy and safety of risedronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 98: 114-22, 2016.
17. Ferrari S, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone* 134: 115268, 2020.
18. Johnell O, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 19: 764-72, 2004.
19. Ensrud KE, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 23: 112-20, 2008.
20. Schwartz AV, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 91: 152-8, 2016.
21. Hansen S, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 28: 736-45, 2013.
22. Anastasilakis AD, et al. The impact of antiosteoporotic drugs on glucose metabolism and fracture risk in diabetes: good or bad news? *J Clin Med* 10: 996, 2021.

27° Congresso interassociativo AMD-SID Lombardia

100 anni fa l'insulina, 20 mesi fa la pandemia

COMUNICAZIONI ORALI

L'EDITING DEL GENE WFS1 CORREGGE DIFETTI DI ER STRESS E AUTOFAGIA IN B CELLULE DERIVATE DA iPSCS WOLFRAM

Chimienti R¹, Torchio S^{1,2}, Manenti F¹, Rossi G^{2,3}, Lombardo MT¹, Landi E¹, Zamarian V¹, Pellegrini S¹, Sordi V¹, Frontino G⁴, Meschi F⁴, Broccoli V³, Piemonti L^{1,2}

¹Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ³INSPE, San Raffaele Scientific Institute, Milano; ⁴Ospedale San Raffaele, Milano

La Sindrome di Wolfram (WS) è una patologia rara caratterizzata da diabete mellito e atrofia ottica progressiva. Deriva da mutazioni nel gene *Wfs1*, codificante Wolframina, una proteina del reticolo endoplasmico (ER) coinvolta nel metabolismo del Ca⁺⁺ e nell'ER stress: mutazioni in essa causano morte delle β cellule.

Utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) da una paziente con WS, differenziate a β cellule pancreatiche, abbiamo indagato i processi cellulari alla base della malattia e se una correzione in eterozigosi di *Wfs1* sia sufficiente a revertire il fenotipo patologico.

iPSCs sono state generate da una paziente affetta da WS, con due mutazioni in eterozigosi composta. Il differenziamento a β cellule è stato eseguito *in vitro* secondo protocolli pubblicati. L'ER stress è stato indagato tramite rtPCR e Western Blot, in condizioni basali e dopo indu-

zione con Tapsigargina o interleuchine infiammatorie. L'apoptosi è stata valutata al FACS dopo staining con AnnexinV/PI. La correzione genetica di *Wfs1* è stata condotta tramite ricombinazione omologa di un donor template (ssODN) mediata da CRISPR/Cas9.

Le iPSCs WS presentano difetti marginali nell'ER stress rispetto alla controparte corretta, ma mostrano un'aumentata suscettibilità a stress legati all'ER o all'infiammazione: questo provoca maggiore apoptosi. Esse differenziano correttamente in β cellule pancreatiche, ma presentano difetti nella secrezione insulinica e nella sopravvivenza in seguito a induzione di stress. Inoltre, le iPSCs WS hanno alterazioni nell'autofagia. La correzione in eterozigosi del gene *Wfs1* è sufficiente a ripristinare normali livelli di stress, funzionalità e sopravvivenza, sia in iPSCs che in β cellule differenziate.

La correzione genetica di WS iPSCs, ripristinando la forma nativa della proteina mutata, corregge i difetti funzionali a carico delle β cellule differenziate.

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLA MORTALITÀ A 30 GG NEI DIABETICI RICOVERATI PER SARS-COV-2 DURANTE LA PRIMA ONDATA DELL'EPIDEMIA AL PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO

Bellante R¹, Dodesini AR¹, Lepore G¹, Corsi A¹, Scaranna C¹, Galliani S¹ e Roberto Trevisan^{1,2}

¹USC Malattie Endocrine 1 – Diabetologia, ASST – Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Introduzione: è ormai noto che il diabete è un fattore indipendente di rischio per una prognosi peggiore nei soggetti con polmonite da COVID-19 (SARS-CoV-2). Bergamo è stato il primo epicentro dell'epidemia a marzo 2020 con un aumento della mortalità della popolazione generale superiore al 200%. **Scopo:** valutare i fattori di rischio associati alla mortalità a 30 gg nei soggetti con diabete di tipo 2 (DM2) ricoverati in 2 reparti dell'ASST Papa Giovanni XXIII dal 15 marzo al 15 aprile 2020. **Materiali e Metodi:** sono stati estratti i dati dalla cartella elettronica di tutti i 104 soggetti con DM2 (78 M, 26 F) ricoverati nel periodo in oggetto. Le variabili continue sono espresse come Media \pm DS e le categoriche in numero assoluto e percentuale. Le differenze tra le variabili continue sono state valutate mediante il t-test e quelle categoriche mediante il Fisher's Exact test. Per la valutazione della mortalità a 30 giorni è stata usata la regressione logistica uni- e multivariata. **Risultati:** i 104 DM2 valutati avevano un'età media di 69 \pm 13 anni, durata del diabete 11 \pm 9 anni, BMI 28 \pm 4 kg/m². Il 71% erano ipertesi, il 48% dislipidemic, il 31% con malattia renale cronica (eGFR <60 ml/min/1.73m²), il 27% con cardiopatia ischemica, il 17% con fibrillazione atriale e il 17% con neoplasia associata. Il 12% erano in terapia insulinica. La mortalità a 30 giorni è stata del 16,3% (17 soggetti). La mortalità era significativamente associata al sesso maschile ($p < 0.01$), all'età più avanzata ($p < 0.04$), alla glicemia all'ingresso ($p < 0.01$), alla presenza di ipertensione (deceduti vs sopravvissuti 100% vs 65%), della malattia renale cronica (53% vs 26%), della cardiopatia ischemica (41% vs 25%). **Conclusioni:** i dati raccolti nella prima fase dell'epidemia in Europa dimostrano che l'età più avanzata, il sesso maschile, lo scadente compenso glicemico all'ingresso associati alle preesistenti comorbilità (insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica e ipertensione) sono i più importanti fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera conseguente a SARS-CoV-2. Un buon controllo glicemico e un trattamento più precoce a domicilio della infezione SARS-CoV-2 potrebbe essere in grado di ridurre la mortalità intraospedaliera.

VALUTAZIONE DEL GRADO DI FIBROSI EPATICA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DM2 SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO

Grancini V, Gaglio A, Grimoldi L, Resi V, Giarratana L, Colosimo S, Adinolfi V, Orsi E

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UO Endocrinologia, Milano

Introduzione: il DM è una nota complicanza del trapianto d'organo solido. Mentre è ormai confermato il suo ruolo nella patogenesi della NAFLD e nella progressione della fibrosi epatica, non sono disponibili dati che valutino, in soggetti sottoposti a trapianto epatico (OLT), la sua relazione con l'insorgenza/progressione di fibrosi nell'organo neotrapiantato.

Nell'“Edinburgh type 2 diabetes study”, Morling JR et al. dimostrarono come alcuni scores (Aspartate to Platelet Ratio Index - APRI, e Fibrosis-4 Score - FIB-4) avessero la miglior concordanza rispetto all'elastografia nel predire la presenza di fibrosi epatica in soggetti DM2. Kitajima T et al. validarono FIB-4 nei soggetti sottoposti a OLT. **Scopo:** valutare l'eventuale influenza del DM sull'insorgenza di fibrosi epatica de novo in soggetti sottoposti a OLT dopo un follow-up di 5 anni. **Materiali e Metodi:** sono stati valutati 149 soggetti a 1 e 5 anni post OLT. Il grado di fibrosi è stato stimato utilizzando gli indici FIB-4 e APRI. **Risultati:** dei 149 pazienti valutati, 67 erano affetti da DM2. Il FIB4 index era significativamente più elevato nei soggetti DM2 (2.85 \pm 2.70 vs 1.94 \pm 1.14, $p = 0.01$), l'APRI index era maggiore nei pz con DM2 anche se non ha raggiunto la significatività statistica (0.79 \pm 1.16 vs 0.52 \pm 0.46, $p = 0.07$). Tali indici non differivano invece in base della presenza o meno di sindrome metabolica (SM). Alla valutazione longitudinale, nei soggetti DM FIB-4 è passato da 3.01 \pm 2.13 a 2.85 \pm 2.70 (NS), APRI da 1.06 \pm 1.28 vs 0.72 \pm 1.07 (NS). Nei soggetti non DM, i due indici hanno mostrato un significativo miglioramento nel tempo (FIB-4: 2.47 \pm 2.11 a 1.94 \pm 1.14, $p = 0.05$, APRI: 0.80 \pm 1.23 vs 0.48 \pm 0.42, $p = 0.03$). **Conclusioni:** la presenza di DM (e non di SM) espone i soggetti sottoposti a OLT a un aumentato rischio di sviluppo di fibrosi a carico dell'organo neotrapiantato, con possibile conseguente peggioramento degli outcomes a lungo termine in questa popolazione.

STEATOSI E ALTERAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO: FOTOGRAFIA DI CLASSE DI BAMBINI E ADOLESCENTI

Gaglio A, Resi V, Grancini V, Adinolfi V, Colosimo S, Giaratana L, Orsi E

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UO Endocrinologia, Milano

Introduzione: l'aumento di steatosi epatica anche in bambini e adolescenti porta ad alterazioni del metabolismo glucidico. **Scopo:** valutare l'incidenza di IFG/IGT/DMT2 e lo stile alimentare in bambini e adolescenti con steatosi epatica. **Materiali e Metodi:** 14 soggetti (10M/4F) con steatosi epatica di grado moderato-severo ed età media di 12.9±2 aa hanno eseguito OGTT. 12 di questi hanno familiarità per DM e l'80% sono italiani. **Risultati:** in tutti i soggetti si evidenziano alterazione dei valori medi di transaminasi (AST 45±21, ALT 84±63 U/l). 8 soggetti mostrano IGT, nessuno ha IFG (glicemia a digiuno 91±7 mg/dl) o DMT2. Il valore di insulina basale medio è 34.9±20.2 mU/l, a 2 ore è di 213.5±100.8 mU/l; HbA1c media è 5.3±0.3% e indice HOMA-IR di 8.3±5.4. Non vi sono alterazioni significative riguardo il profilo lipidico, ma 5 soggetti hanno valori di trigliceridemia >150 mg/dl. Tutti mostrano sovrappeso corporeo o obesità (10/14: BMI>85° percentile, 4/14: BMI>95°). L'apporto in macronutrienti non si discosta dalla dieta mediterranea (CHO: 55.41±5.68%, proteine: 18.87±3.59%, lipidi: 26.34±7.06%). Analizzando invece l'intake dei micronutrienti emerge che il consumo di acidi grassi/totale (37.48±7.96%) e il consumo di CHO semplici (13.97±5.97%) sono aumentati, mentre l'apporto di fibra è ridotto rispetto alle raccomandazioni (12.91±2.91 g). Si nota inoltre un consumo maggiore di proteine di origine animale rispetto a quelle di origine vegetale (69.40±7.89% vs 28.62±7.89%), uno scarso apporto di EPA e DHA (0.08%, vn 0.5-2%) e di calcio (534.73±220.28 mg). La maggior parte di questi non effettua la prima colazione. **Conclusioni:** sempre più i giovani con steatosi epatica, sono anche affetti da obesità e seguono stili di vita scorretti. Questi fattori portano ad alterazione del metabolismo glucidico. Risulta fondamentale quindi effettuare lo screening in queste popolazioni per DM e intervenire tempestivamente sulla dieta per ridurre l'IR e prevenire l'insorgenza del diabete.

L'UTILITÀ DELL'ALGORITMO NEL TRATTAMENTO INSULINICO MEDIANTE SISTEMI INTEGRATI CON MICROINFUSORE E SENSORE GLICEMICO IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Lunati ME¹, Morpurgo P¹, Rossi A¹, Cogliati I¹, Gandolfi A¹, Bolla AM¹, Plebani L¹, Vallone L¹, Argenti S¹, Volpi G¹, Fiorina P^{1,2}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, Università degli Studi di Milano "L. Sacco", Milano

Introduzione: i microinfusori con sistema PLGS (Predictive low-glucose suspend) e HCL (Hybrid closed loop) possono migliorare il compenso metabolico e la qualità di vita nei pazienti affetti da T1D. **Scopo:** il presente è uno studio retrospettivo, cross-sectional, volto a confrontare l'effetto sul compenso metabolico e sulla variabilità glicemica dei sistemi PLGS e HCL, rispetto ai tradizionali microinfusori SAP (sensor-augmented pump). **Materiali e Metodi:** sono stati analizzati retrospettivamente 136 adulti (età media 47±14.1 aa, F/M 66/68, BMI 25.9±6.7 Kg/m²) affetti da T1D in terapia insulinica mediante microinfusore, e suddivisi in tre gruppi, a seconda della tipologia di CSII in uso (*Gruppo SAP:* 24 pazienti; *Gruppo PLGS:* 49 pazienti; *Gruppo HCL:* 63 pazienti). I 3 gruppi sono risultati comparabili per età (p=0.908), sesso (p=0.154), durata di malattia (p=0.884) e utilizzo del sensore glicemico (Gr. SAP: 87±19.8 vs Gr. PLGS: 82.9±18.2 vs Gr. HCL: 85.4±15.7%, p=0.624). **Risultati:** l'analisi dei parametri di variabilità glicemica nei 3 gruppi, ha evidenziato un progressivo miglioramento dei valori nell'intervallo a target (TIR), definito come glicemie interstiziali comprese tra 70-180 mg/dl, dal gruppo SAP al gruppo HCL (*gr. SAP:* 62.7±15.2 vs *gr. PLGS:* 62.1±15.1 vs *gr. HCL:* 70.3±12.5%, p=0.012) e una percentuale significativamente minore di tempo trascorso in ipoglicemia (TBR <70 mg/dl) (*gr. SAP:* 3.45±3.6 vs *gr. PLGS:* 2.7±2.8 vs *gr. HCL:* 1.8±1.5%, p=0.04). I tre gruppi hanno mostrato differenze statisticamente significative anche nei valori di HbA1c stimata (eHbA1c) e di coefficiente di variazione (CV) (eHbA1c: *gr. SAP:* 7.3±0.8 vs *gr. PLGS:* 7.2±0.7 vs *gr. HCL:* 6.9±0.4%, p=0.04; CV: *gr. SAP:* 34.7±6.5 vs *gr. PLGS:* 34.5±5.7 vs *gr. HCL:* 31.4±4.1%, p=0.01). Nel gruppo HCL, 30/63 pazienti (52.4%) hanno raggiunto valori di TIR >70%, rispetto a 16/49 (32.7%) nel Gruppo PLGS e 5/24 (20.2%) nel gruppo SAP (p=0.003). Nei pazienti del

Gruppo 3, è risultata una correlazione positiva tra il tempo trascorso in modalità automatica e percentuali più elevate di TIR ($r=0,356$, $p=0,009$). L'analisi dei questionari non ha mostrato differenze significative nei tre gruppi, tuttavia è stata evidenziata una correlazione negativa tra CV e beneficio percepito nell'utilizzo di CSII ($r=-0,207$, $p=0,043$). **Conclusioni:** i sistemi HCL sono in definitiva più efficaci nel migliorare il compenso metabolico e nel ridurre il rischio di ipoglicemie nei pazienti affetti da T1D, pertanto mitigando il rischio di complicanze acute e croniche e migliorando la qualità di vita.

LA TERAPIA CON GLP 1 RA/SEMAGLUTIDE NEL DIABETE TIPO 2 (DMT2): EFFICACIA NEL SOGGETTO CON VARIABILE INSULINO-RESISTENZA (FENOTIPO SIRD E NON)

Ceccarelli Ceccarelli D, Tarenzi R, Geni F, Vignati A, Solerte SB

Dipartimento Medicina Interna, UOC Geriatria ASP-Pavia, Università di Pavia, Pavia

Introduzione: i GLP 1 receptor agonists (GLP 1-RAs) sono una efficace opzione terapeutica sull'iperglicemia e sulla protezione cardiorenale nel DMT2. **Scopo:** la ricerca ha valutato l'efficacia di Semaglutide in fenotipi DMT2 con variabile insulino-resistenza (SIRD, non SIRD) e stratificazione sulla base di: HbA1c, durata del diabete, età, HOMA IR, obesità. **Materiali e Metodi:** lo studio, osservazionale e retrospettivo, è stato condotto in 80 pazienti (età: $62\pm 8,2$ anni; HbA1c al baseline $7,7\% \pm 1,4\%$). Sono stati inclusi soggetti *naive* per terapia con GLP-1 RA o già in terapia con altro GLP-1RA (*switch*). L'efficacia terapeutica è stata valutata a 3-6 mesi (T1) e a 6-12 mesi (T2) per i seguenti parametri di outcome: glicemia a digiuno, HbA1c, BMI, circonferenza vita, insulina, c peptide, colesterolo totale e LDL trigliceridi (Wilcoxon test). **Risultati:** Sema-glutide riduce significativamente glicemia e HbA1c sia nel totale dei pazienti che nel sottogruppo SIRD, risultato evidente al T1 e T2. La terapia riduce in maniera più consistente BMI, circonferenza vita, lipidi nei soggetti non SIRD, ed è estremamente efficace soprattutto in condizioni di bassa o assente resistenza insulinica. **Conclusioni:** la nostra analisi ha individuato il fenotipo non SIRD come *high responder*, selezionando queste caratteristiche al To: HbA1c al baseline $>7,5\%$, HOMA IR <2 , durata

diabete <10 anni, età <60 anni, BMI >30 kg/m². Nel DMT2, la fenotipizzazione in cluster può pertanto orientare sul *decision making* terapeutico. In generale, la condizione di elevata insulino-resistenza limita l'efficacia dei GLP1-RAs indicando con forza l'associazione terapeutica con la classe degli SGLT1/SGLT2 inibitori.

POSTER DISCUSSI

GDM - ANALISI DEL COMPENSO GLICOMETABOLICO MATERNO IN PAZIENTI IN TERAPIA INSULINICA IN RELAZIONE AGLI OUTCOMES NEONATALI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni, ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione dell'impatto del compenso glicemico materno nelle donne in terapia insulinica sullo sviluppo di complicanze neonatali. **Materiali e Metodi:** lo studio è stato condotto su un campione di 403 donne affette da diabete gestazionale seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano in un arco temporale di 3 anni. Tutte le pazienti dello studio sono sottoposte a terapia insulinica e per ciascuna di queste si valuta il compenso glicometabolico all'ultimo mese prima del parto. Per la valutazione del compenso si è analizzato percentualmente quante glicemie fossero a target, prendendo come valori di cut-off: risveglio <90 mg/dL / a 1 ora dal pasto <130 mg/dL / a 2 ore dal pasto <120 mg/dL. Il compenso è stato così diviso in quartili: Ottimo: 100% delle glicemie a target (gruppo A). Buono: 75% delle glicemie a target (gruppo B). Discreto: 50% delle glicemie a target (gruppo C). Scarso: $<50\%$ delle glicemie a target (gruppo D). Si è poi passati alla valutazione degli outcomes neonatali in ciascun gruppo di donne. **Risultati:** nel gruppo A,B non sono state trovate corrispondenze statisticamente significative con lo sviluppo di complicanze neonatali ($p=0,08$). Nel gruppo C si osserva una correlazione con la macrosomia fetale 30,4% ($p=0,006$) e con l'ipertrofia cardiaca 30,7% ($p=0,001$). Nel gruppo D si nota una correlazione con la macrosomia 50,7% ($p<0,001$)

e con l'ipoglicemia neonatale 78,3% ($p < 0,001$). **Conclusioni:** le donne con compenso glicemico non a target nell'ultimo periodo prima del parto, hanno una maggior probabilità di sviluppare complicanze neonatali, pertanto è necessario ottimizzare in modo più efficace la terapia nell'ultimo periodo.

CONTROLLO GLICEMICO NELL'IMMEDIATO PRE-PARTO E IPOGLICEMIA NEONATALE NELLE DONNE CON DIABETE PRE-GESTAZIONALE

Caretto A^{1,4}, Castiglioni MT², Rosa S², Bergianti A³, Russo E³, Cellai C¹, Scavini M⁴, Dozio N⁴

¹Dipartimento di Medicina Interna ad indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano; ³Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁴Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milano

Introduzione: l'ipoglicemia neonatale è una complicanza comune nei neonati di madri con diabete di tipo 1 (DMT1) o di tipo 2 (DMT2). Le linee guida suggeriscono uno stretto controllo glicemico materno durante il travaglio per prevenire l'iperinsulinemia fetale e la successiva ipoglicemia neonatale. **Scopo:** valutare l'associazione tra controllo glicemico materno nell'immediato pre-parto e ipoglicemia neonatale. **Metodi:** studio osservazionale prospettico su donne con DMT1 (n=36) o DMT2 (n=2), seguite per tutta la gravidanza e il parto presso l'Ospedale San Raffaele dal 01/01/2017 al 17/05/2019, e loro prole. L'ipoglicemia neonatale è definita come glucosio < 40 mg/dl. La glicemia materna durante il travaglio o nelle 8 ore prima del taglio cesareo (TC) è stata valutata con misurazioni della glicemia capillare. **Risultati:** l'ipoglicemia neonatale si è verificata in 20 neonati su 38 (55,5%), tutti da madri con DMT1. In 5 neonati su 20 (13,9%), l'ipoglicemia si è risolta con nutrizione precoce; in 5 (13,9%) con infusione EV di glucosio; in 10 (27,8%) con nutrizione precoce seguita da infusione EV. Il 19% delle donne ha partorito con TC elettivo e aveva livelli medi di glucosio capillare nelle ore precedenti il parto, maggiormente a target (100 mg/dl). Non c'era correlazione tra i valori medi della glicemia capillare materna nelle ore precedenti il parto e il verificarsi di ipoglicemia neonatale (OR 1,25, 95% CI 0,34-4,64, $p = 0,739$), né nelle donne con parto vaginale né

nelle donne con TC (OR 2,55, 95% CI 0,60-10,83, $p = 0,206$). **Conclusioni:** l'ipoglicemia neonatale si conferma una complicanza frequente nei neonati di madri con diabete pre-gestazionale. Una gestione meticolosa del glucosio durante il travaglio o nelle ore precedenti il parto non è sufficiente per prevenire l'ipoglicemia neonatale. Il tipo di parto non è correlato con l'incidenza di ipoglicemia neonatale.

STUDIO OSSERVAZIONALE RESTROSPETTIVO DEGLI OUTCOMES MATERNO FETALI IN DONNE STRANIERE CON DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

Graifembergh G¹, De Mori V², Nozza S³, Menegola E¹, Meregalli G²

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientali, Milano; ²ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine Centro Regionale per il Diabete Mellito, Treviglio (BG); ³ASST Bergamo Ovest, UOC Ostetricia e Ginecologia, Treviglio (BG)

Il GDM è definito come un'intolleranza ai carboidrati che compare dopo il primo trimestre di gravidanza e rappresenta un fattore di rischio di complicanze materno-fetali e di successivo sviluppo di DMT2. In Italia il GDM complica circa il 7% delle gravidanze anche a causa dei flussi migratori di donne provenienti da Paesi ad elevato rischio di sviluppo di GDM e DMT2. **Scopo:** valutare gli outcomes materno-fetali nelle gravidanze con GDM in donne straniere. **Materiali e Metodi:** è uno studio osservazionale, retrospettivo, in cui sono state arruolate donne straniere con GDM seguite, presso gli ambulatori di Diabetologia e Ginecologia, dell'ASST Bergamo Ovest tra il 2017 e il 2020. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici, antropometrici ed ematochimici della gravidanza e i parametri fetali. **Risultati:** sono state arruolate 148 donne con GDM diagnosticato alla 22,6 \pm 6 SG: età media 36 \pm 5 anni, BMI pregravidico 28,7 \pm 6 Kg/m², incremento ponderale in gravidanza 6,7 \pm 6 Kg, glicemia basale 97 \pm 21 mg/dL, HbA1c 37,7 \pm 9 mmol/mol. Di queste, 74 non hanno seguito la dieta proposta e 52 sono state trattate con insulina. La SG al parto è stata 38,6 \pm 1,5 (63 hanno partorito con parto eutocico e 41 con cesareo). All'ospedale di Treviglio hanno partorito 110 donne e sono nati 113 bambini vivi di cui 41% M e 59% F, 12 prematuri. Il peso medio alla nascita è stato 3233 \pm 483 g. Nei neonati si sono verificate 2 ipoglicemie, 1 SGA con malnutrizione fetale, 7 ittero, 1 anomalia re-

spiratoria, 1 malformazione maggiore al cranio e al viso, 1 ipossia ischemica, 1 encefalopatia, 1 lesione brachiale, 1 otite acuta e 2 affetti da malattia emolitica neonatale. Da un'analisi successiva alla gravidanza si sono diagnosticate 5 donne che hanno sviluppato DMT2 e 3 IFG. **Conclusioni:** l'analisi di questi dati suggerisce la necessità di diagnosticare e trattare precocemente la presenza di GDM nelle donne straniere e di approfondire il confronto con i dati degli outcomes della gravidanza nella popolazione italiana.

DURATA DEL DIABETE, EMOGLOBINA GLICATA E TERAPIA SONO CORRELATI CON LA PERDITA DI PESO DUE ANNI DOPO SLEEVE GASTRECTOMY IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Muraca E¹, Ciardullo S^{1,2}, Oltolini A¹, Villa M³, Cannistraci R^{1,2}, Bianconi E¹, Zerbini F¹, Perra S¹, Pizzi P⁴, Manzoni G¹, Lattuada G¹, Perseghin G^{1,2}

¹Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Monza; ²Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Milano; ³Policlinico di Monza, Unità di Psicologia Clinica, Monza; ⁴Policlinico di Monza, Centro per lo Studio, la Ricerca e la Terapia dell'Obesità, Monza

Introduzione: la chirurgia bariatrica ha dimostrato la maggiore efficacia in termini di perdita di peso e remissione del diabete (DM). Tuttavia, un problema emergente è rappresentato dallo scarso calo ponderale in alcuni individui e non esistono predittori per la selezione dei pazienti o delle procedure. **Scopo:** valutare se caratteristiche basali di pazienti diabetici sottoposti a Sleeve Gastrectomy (LSG) possano essere correlate con il calo di peso a 24 mesi espresso come percentuale di perdita di peso totale (%TWL). **Materiali e Metodi:** analisi retrospettiva e longitudinale di una coorte di pazienti affetti da DM e candidati a chirurgia bariatrica in un singolo centro. Durante il periodo di studio sono stati sottoposti a LSG 63 individui (criteri di inclusione: naïve a chirurgia bariatrica, con valutazione pre-intervento e peso a 24 mesi). **Risultati:** i pazienti con %TWL a 24 mesi maggiore del valore mediano osservato ($\geq 28\%$) avevano al basale una HbA1c inferiore (6.90 ± 1.11 vs 7.72 ± 1.61 $p=0.040$) e minore durata di malattia (2.21 ± 4.75 vs 3.85 ± 4.87 $p=0.007$) se paragonati agli individui con $\%TWL < 28\%$. Inoltre erano più frequentemente in terapia dietetica o

con sola metformina (74.3% vs 55.4% $p=0.049$). L'analisi di regressione lineare ha mostrato che il livello basale di HbA1c era predittore indipendente di calo di peso a 24 mesi (OR 0.407 95% IC $0.204-0.792$ $p=0.008$). **Conclusioni:** una inferiore HbA1c, minore durata di malattia e una terapia anti-iperglicemica meno complessa sono risultati associati con un maggiore calo ponderale 24 mesi dopo LSG. Tali dati rafforzano l'importanza di un'attenta valutazione pre-intervento e mostrano come anche per il calo di peso, oltre che per la remissione del diabete, un intervento tempestivo rispetto alla insorgenza del diabete è associato a migliori risultati a medio termine.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2 NELLA PRATICA CLINICA

Lepore G¹, Belviso AL², Berra C³, Bucciarelli L⁴, Buizza M⁵, Casati G⁶, Manfrini R⁷, Magri V⁸, Menicatti L⁹, Mion E¹⁰, Palmieri E¹¹, Pollastri R¹², Querci F¹³, Radaelli MG¹⁴, Rizza MI¹⁵, Terranova R¹⁶, Severgnini SC¹⁷, Bossi AC¹⁸

¹ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ²ASST Bergamo Ovest, Brembate (BG); ³Istituto Humanitas, Rozzano (MI); ⁴I.R.C.C.S. MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI); ⁵Policlinico San Marco, Zingonia (BG); ⁶Ospedale San Pietro, Ponte San Pietro (BG); ⁷Centro Cardiologico Monzino, Milano; ⁸Istituto Clinico Quarenghi, San Pellegrino Terme (BG); ⁹Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI); ¹⁰ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano; ¹¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ¹²Casa di Cura San Camillo, Cremona; ¹³ASST Bergamo Est, Seriate (BG); ¹⁴Ospedale San Giuseppe di Milano; ¹⁵Istituto Clinico di Perfezionamento, Cusano Milanino (MI); ¹⁶Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como; ¹⁷ASST Ospedale Maggiore, Crema; ¹⁸Istituto Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Introduzione: il diabete di tipo 2 (DMT2) è una patologia ad eziologia multifattoriale con elevata morbilità cardiovascolare (CV). È pertanto fondamentale considerare la presenza di fattori di rischio (FR) e di patologie CV nell'impostazione della terapia. **Scopo:** valutare se nella pratica clinica la valutazione dei fattori di rischio e delle patologie CV influisce sulla terapia del DMT2. **Materiali e Metodi:** un gruppo di diabetologi lombardi ha condotto un'analisi descrittiva dei pazienti all'ingresso (To) e all'uscita (T1) della visita presso i rispettivi centri. Sono stati registrati: *Fattori di rischio CV:* fumo; BMI; eGFR; proteinu-

ria; livelli di HbA1c; LDL, PAS e PAD; *patologie accertate*: icterus, infarto, scompenso, angina, ischemia miocardica, arteriopatia periferica, retinopatia; *esami strumentali*: ecodoppler carotideo, nt-Pro BNP, ecocardio, coronarografia, ecodoppler arti inferiori, fundus oculi. Sono stati valutati: terapia antidiabetica e cardiovascolare al basale (To) e i cambiamenti terapeutici (T1). **Risultati**: tra maggio e novembre 2020 hanno partecipato 472 pazienti (60% M) il 43% dei pazienti presenta ≥ 3 FR. Il 44,92% è in sovrappeso, il 39,41 % obesa. L'HbA1c è >64 mmol/mol nel 29,03%; il 41,74% dei pazienti presenta PAS >130 e il 29,66% PAD >80 mmHg nonostante il largo uso di antiipertensivi. La patologia CV più frequente è l'infarto miocardico (16,1%) seguito dalla cardiopatia ischemica senza infarto (13,7%). A T1 aumenta l'uso di farmaci con azione sui FR CV: SGLT2-i: dal 10% al 59% per pazienti con 0 FR e dal 10% al 57% per i pazienti con >3 FR. Anche BMI influenza la scelta terapeutica; l'uso dell'associazione SGLT2-i con GLP1-a a T1 aumenta per i soggetti obesi. Nel controllo a T1 i GLP1-a sono usati nel 29,85% dei pazienti con HbA1c >64 mmol/mol. **Conclusioni**: l'attenta valutazione dei FR CV induce una modificazione dei comportamenti terapeutici.

L'INTEGRAZIONE DI FARINA DI LUPINO MIGLIORA IL METABOLISMO DEL GLUCOSIO E LA SALUTE DEI MUSCOLI IN TOPI MASCHI SANI E DISTROFICI

Terruzzi I^{1,2}, Codella R^{1,2}, Ferrulli A^{1,2}, Luzi L^{1,2}, Senesi P^{1,2}
¹Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Dipartimento di Endocrinologia, Nutrizione e Malattie Metaboliche, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

Introduzione: il metabolismo alterato del glucosio è associato a danni muscolari nei pazienti obesi e diabetici. Insulino-resistenza è stata osservata anche in patologie muscolari come la distrofia di Duchenne. Il nostro gruppo ha dimostrato un ruolo insulino-mimetico di conglutina- γ (glicoproteina del seme di lupino) e altre proteine di lupino hanno mostrato caratteristiche simili. **Obiettivo**: verificare l'ipotesi che la farina di lupino (FL) possa essere un alimento funzionale con proprietà ipoglicemicizzanti e anabolizzanti. **Materiali e Metodi**: un gruppo di 20 topi sani e un gruppo di 20 topi distrofici sono stati suddivisi in due gruppi, alimentati rispettivamente con mangime standard (H; MDX) e con man-

gime standard implementato con 5% FL (H+FL; MDX+FL), per 8 settimane. **Risultati**: alla fine dello studio, i topi H+FL hanno mostrato pesi corporei significativamente più elevati e una glicemia basale inferiore rispetto ai topi H ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$). La stessa tendenza, pur non raggiungendo significatività, è stata mostrata nei topi distrofici (MDX vs MDX+FL: $p=0,3$; $p=0,6$). Nei tessuti del quadricipite femorale e del gastrocnemio, è stato rilevato un aumento significativo dell'area delle fibre muscolari in H+FL rispetto a H ($p \leq 0,05$) e della catena pesante della miosina (MyHC) sia in H+FL che MDX+FL (H vs H+FL: $p \leq 0,01$, MDX vs MDX+FL: $p \leq 0,01$). Il tessuto adiposo bianco, studiato in considerazione dell'aumento ponderale osservato, ha mostrato un incremento dei principali fattori di trascrizione, PGC-1 α e PPAR (H vs H+FL: $p \leq 0,01$, MDX vs MDX+FL: $p \leq 0,01$), coinvolti nella plasticità del tessuto adiposo, biogenesi mitocondriale, commutazione del tipo di fibra muscolare, angiogenesi funzionale del muscolo scheletrico, in entrambi i topi alimentati con FL. Una pletera di studi ha dimostrato che le vie di segnalazione di PGC-1 α sono deregolate nella distrofia muscolare, suggerendo che qualsiasi intervento in grado di attivare PGC-1 potrebbe migliorare il decorso della malattia. **Conclusioni**: in conclusione, i nostri risultati indicano che FL potrebbe rappresentare un alimento funzionale per promuovere la salute muscolare, la funzionalità mitocondriale e la plasticità del tessuto adiposo non solo in condizioni di salute ma anche patologiche come distrofia, obesità e diabete.

EFFICACIA ANTI-IPERGLICEMICA E "DURABILITY" DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO/GLUCOSIO 2; STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2

Cannistraci R^{1,2}, Lava L¹, Ciardullo S^{1,2}, Lattuada G², Perseghin G^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Milano; ²Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Monza

Introduzione: gli inibitori di SGLT2 rivestono un ruolo preminente nelle linee guida terapeutiche nazionali ed internazionali per il trattamento del T2DM, grazie al loro effetto protettivo cardiorenale. **Scopo**: stabilire

la necessità, nei 24 mesi successivi alla prescrizione del farmaco, di 1) potenziare la terapia in atto con altri ipoglicemizzanti o con terapia insulinica (rescue therapy) e 2) raggiungere il target terapeutico di HbA1c <7%. **Materiali e Metodi:** in questa analisi retrospettiva osservazionale abbiamo selezionato 121 pazienti con un follow up completo di almeno 24 mesi dall'introduzione di SGLT2-i, con persistenza al trattamento verificata con la presenza di glicosuria. **Risultati:** a partire da una HbA1c basale di $8.47 \pm 1.41\%$ è stata osservata una riduzione media di $1.26 \pm 1.34\%$. Il 21.5% dei pazienti ha necessitato l'introduzione di rescue therapy. Questi pazienti si differenziavano per una più lunga durata di T2DM ($p=0.006$), una più frequente compresenza di patologia cardiovascolare ($p=0.036$) e renale ($p=0.037$) ed una più elevata conta leucocitaria ($p=0.027$). I soggetti con mancato raggiungimento del target terapeutico (38.8%) avevano un profilo clinico simile ed inoltre si caratterizzavano per un maggior utilizzo di terapia insulinica ($p=0.001$) ed una maggior prevalenza di retinopatia diabetica ($p=0.009$). **Conclusioni:** nella nostra popolazione di pazienti posti in terapia con SGLT2-i e con verosimile buona aderenza e persistenza alla terapia per almeno 2 anni, solo in 1 caso su 5 è stato necessario introdurre la "rescue therapy". Il profilo clinico di questo paziente è compatibile con più severo deficit insulinico, lunga durata di malattia e maggior prevalenza di complicanze micro e macro-vascolari.

STUDIO REAL-WORLD SULLA PERSISTENZA ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA CON GLP1-RA ED SGLT2-I IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2

Ciardullo S^{1,2}, Rea F³, Savarè L³, Corrao G³, Perseghin G^{1,2}
¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; ²Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza; ³Dipartimento di Statistica, Epidemiologia e Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

Introduzione: GLP1-RA ed SGLT2-i hanno dimostrato effetti protettivi nei trial di outcome cardiovascolare. Il grado di persistenza alla terapia potrebbe limitare questi benefici nella pratica clinica. **Scopo:** valutare e confrontare la persistenza alla terapia in un'ampia coorte di pazienti con diabete tipo 2 trattati con GLP1-RA o SGLT2-i. **Materiali e Metodi:** i 126493 residenti in Regione Lombardia di età ≥ 40 anni nuovi utilizzatori di metformina

nel periodo 2007-2015 sono stati seguiti fino al 2017 per identificare coloro che hanno iniziato la terapia farmacologica con GLP1-RA o SGLT2-i. I pazienti sono stati definiti persistenti se nel primo anno di terapia non sono mai trascorsi più di 60 giorni consecutivi scoperti dalle prescrizioni farmacologiche. L'esito primario è stato il rate di interruzione del farmaco antidiabetico di interesse (GLP1-RA o SGLT2-i). Al fine di rendere più comparabili gli utilizzatori di GLP1-RA e SGLT2-i, è stato adottato un disegno di coorte appaiato 1:1. Le variabili considerate per il matching sono state il sesso, l'età e l'aderenza alla terapia con metformina. L'associazione di interesse è stata valutata mediante modelli di regressione log-binomiale. **Risultati:** la coorte finale era composta da 1276 coppie di utilizzatori incidenti delle due classi farmacologiche. Il trattamento è stato interrotto nel 24% dei pazienti trattati con GLP1-RA e nel 29% dei pazienti trattati con SGLT2-i. Dopo correzione per possibili fattori confondenti, è emerso che rispetto ai pazienti che hanno iniziato SGLT2-I, coloro che hanno introdotto la terapia con GLP1-RA hanno avuto un rischio inferiore del 15% (95% CI 3-25%) di interruzione del trattamento. La persistenza è risultata maggiore nei pazienti trattati con GLP1-RA a somministrazione settimanale. **Conclusioni:** in un contesto real-world, i pazienti a cui è stato prescritto un GLP1-RA hanno mostrato una migliore persistenza al trattamento rispetto agli utilizzatori di SGLT2-i. Tuttavia, la persistenza alla terapia farmacologica è risultata subottimale in entrambi i gruppi.

POSTER NON DISCUSSI

GDM - ANALISI DEL FATTORI DI RISCHIO MATERNI NELLO SVILUPPO DI DIABETE GESTAZIONALE E NELLO SVILUPPO DI COMPLICANZE NEONATALI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni - ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione dei fattori di rischio materni in donne italiane e non italiane, rapportati

all'insorgenza di diabete gestazionale e di outcomes neonatali. **Materiali e Metodi:** lo studio è stato condotto arruolando 1508 donne affette da GDM, seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano. Per ciascuna paziente sono valutati alcuni fattori di rischio tra cui: familiarità di 1° grado, età >35 anni, BMI ≥ 25 , incremento ponderale eccessivo rapportato al BMI, pregresso diabete gestazionale, pregressa macrosomia fetale, poliabortività, tireopatie. Per ogni fattore di rischio abbiamo valutato la correlazione con lo sviluppo di diabete gestazionale materno e con lo sviluppo di outcomes neonatali avversi. Abbiamo infine analizzato come tali dati variassero tra le donne italiane e le donne non italiane. **Risultati:** i fattori di rischio maggiormente significativi per lo sviluppo di diabete gestazionale nel nostro campione sono il sovrappeso materno (BMI ≥ 25), l'eccessivo incremento ponderale rapportato al BMI nei mesi di gestazione e l'età avanzata. Nelle donne italiane il principale fattore di rischio nello sviluppo di GDM è l'età, nelle donne non italiane i principali fattori di rischio sono il BMI elevato e l'eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza. I fattori di rischio principali nello sviluppo di complicanze neonatali in donne italiane e in donne non italiane sono BMI ≥ 25 ed eccessivo incremento ponderale. **Conclusioni:** sovrappeso materno ed eccessivo incremento ponderale gravido sono i principali fattori di rischio nello sviluppo di diabete gestazionale e di complicanze neonatali. Uno stile di vita corretto che includa una dieta sana e bilanciata fin dalle prime fasi della gravidanza e un esercizio fisico costante, potrebbero ridurre la probabilità di sviluppo di patologia materna e di complicanze neonatali.

GDM - RELAZIONE TRA EPOCA DI DIAGNOSI E OUTCOMES NEONATALI SFAVOREVOLI

Morpurgo PS¹, Peverelli LF², Bolla AM¹, Gandolfi A¹, Vignali M^{2,3}, Spadaccini G³, Ambrosi C^{2,3}, Fiorina P^{1,4}

¹ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano, ²Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Malattie Endocrine e Diabetologia, Milano; ³UOC Ginecologia e Ostetricia, P.O. Macedonio Melloni – ASST FatebeneFratelli-Sacco, Milano; ⁴Department of Biomedical and Clinical Sciences “L. Sacco”, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione e Scopo: valutazione attraverso uno studio retrospettivo dell'impatto dell'epoca di diagnosi (OGTT 16,18 vs OGTT 24,28) sullo sviluppo di outcomes

neonatali sfavorevoli. **Materiali e Metodi:** lo studio è condotto arruolando 1508 donne affette da GDM, seguite presso l'ospedale Macedonio Melloni di Milano. Tutte le donne considerate arrivano a diagnosi tramite curva da carico di glucosio (75gr di glucosio anidro), svolta in epoca precoce e/o tardiva. Si suddivide il campione in due gruppi: donne che arrivano a diagnosi tramite OGTT precoce [campione 1: OGTT 16,18] e donne a diagnosi tramite OGTT tardivo [campione 2: OGTT 24,28]. Per ciascuno dei due gruppi si analizza la presenza di outcomes neonatali sfavorevoli. **Risultati:** nel campione 1: OGTT 16,18, non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa con lo sviluppo di complicanze neonatali ($p=0.09$). Nelle donne del campione 2: OGTT 24,28, si è riscontrata invece una maggior probabilità di sviluppare complicanze neonatali, tra cui macrosomia 38,6% ($p=0.003$) e ipertrofia cardiaca 31,4% ($p<0,01$). Dall'analisi delle donne del gruppo 2, il 23% delle pazienti aveva tuttavia i pre-requisiti per lo svolgimento di curva da carico di glucosio in epoca precoce (OGTT 16,18) che non era però stata correttamente svolta nelle tempistiche indicate. Di questa minoranza di pazienti il 63% aveva sviluppato almeno una complicanza neonatale. **Conclusioni:** dallo studio è emersa l'importanza della diagnosi precoce in pazienti affette da diabete gestazionale, per prevenire lo sviluppo di outcomes neonatali sfavorevoli. Nonostante ciò, il test di screening selettivo italiano nel nostro campione non è stato applicato nel modo corretto; un programma di sensibilizzazione dei medici al corretto utilizzo delle curve da carico di glucosio nelle tempistiche indicate, potrebbe diminuire la probabilità di sviluppare outcomes neonatali avversi.

IMPATTO DELLA TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA SU GUARIGIONE, AMPUTAZIONI, PERSISTENZA DI LESIONE E MORTALITÀ IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 CON PIEDE DIABETICO

Coppola A¹, Chuquitaype Pachari M¹, Costantini M¹, Valenti C¹, Gallotti P¹, Massa Saluzzo C², Gazzaruso C³

¹Istituto Clinico Beato Matteo, Dipartimento di Medicina Interna, Vigevano; ²Gruppo Policlinico di Monza, Sezione di Radiologia Interventistica, Monza; ³Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milano

Introduzione: il piede diabetico (PD) può avere diversi outcome. La Terapia Educazionale Strutturata (TES) è stata associata a una riduzione delle complicanze del diabeto, incluso il PD, ma non è noto se è un predittore degli outcome del PD. **Scopo:** studiare l'impatto che la TES può avere sugli outcome di PD. **Materiali e Metodi:** tra 583 diabetici di tipo 2 giunti consecutivamente al Centro per la cura del PD sono stati identificati due gruppi: pazienti che seguivano un regolare programma di TES da almeno un anno prima della comparsa del PD (gruppo TES; n=129; età 70.2±7.6 anni; maschi 53.5%) e pazienti che non corrispondevano a tale criterio (gruppo NO TES; n=454; età 71.5±9.1 anni; maschi 56.6%). Essi sono stati seguiti per 42.8±23.3 mesi. A tutti i pazienti sono state dedicate sessioni educazionali su prevenzione e gestione del PD durante gli accessi al Centro. **Risultati:** la guarigione del PD si è avuta in una percentuale significativamente maggiore nel gruppo TES rispetto al gruppo NO TES (96.1 vs 74.9%; p<0.0001). Il gruppo TES ha fatto registrare una percentuale significativamente minore di amputazioni minori (1.6 vs 12.3%; p=0.0003). La differenza in amputazioni maggiori tra il gruppo TES e NO TES rasenta la significatività statistica (0.8 vs 4.4%; p=0.0511). Le lesioni persistenti erano significativamente maggiori nel gruppo NO TES (8.3 vs 1.5%; p=0.0069). La mortalità durante il periodo di follow-up è stata significativamente maggiore nel gruppo NO TES (21.4 vs 1.5%; p<0.0001). Il tempo medio per rivolgersi al Centro dalla comparsa del PD è stato significativamente minore nel gruppo TES che nel gruppo NO TES (8.3±6.2 vs 11.9±7.2 giorni; p<0.0001). L'analisi multivariata ha mostrato che TES è indipendentemente associata a guarigione e mortalità in pazienti con PD. **Conclusioni:** i nostri dati suggeriscono che la TES è associata a una migliore prognosi in pazienti diabetici con PD.

TERAPIE INNOVATIVE E QUALITÀ DI VITA PER IL PAZIENTE CON DMT2

Perra S¹, Meregalli G², Camera A³, Di Lollo S⁴, Donini D⁵, Lecchi C⁶, Magri V⁷, Pariani N⁸, Rivolta B⁹, Vavassori F¹⁰
¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza; ²UOC Malattie Endocrine e Centro Regionale Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest (BG); ³Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, ICS Maugeri Milano; ⁴UOSD Diabetologia e Endocrinologia, ASST Valtellina e alto Lario, Presidio ospedaliero di Sondrio; ⁵UO di Medicina Generale,

Responsabile ambulatorio Diabetologia, Casa di cura San Clemente, Mantova; ⁶UO di Riabilitazione Specialistica Neuromotoria, Istituto Clinico Habilita Ospedale di Sarnico, ⁷Ambulatorio di Diabetologia Istituto Clinico Quarenghi San Pellegrino Terme, ⁸U.O. Diabetologia e Malattie Endocrine, Ospedale MultiMedica Castellanza; ⁹Istituto Clinico Città di Pavia, Pavia ¹⁰ASST Bergamo Est Istituto Clinico Habilita Sarnico, Bergamo

Introduzione: il diabete tipo 2 (DMT2) ha un impatto significativo su qualità di vita (QoL) del paziente. La cronicità e le complicanze riducono la motivazione nell'affrontare la malattia. I disturbi del sonno e l'ansia sono comuni, contribuiscono a scarsa qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), associandosi spesso a depressione. **Scopo:** dieci diabetologhe lombarde hanno condotto l'indagine Diabetes Quality of Life-DIAQUALITY per valutare i determinanti dell'impatto di DMT2 su HRQoL dei pazienti. **Materiali e Metodi:** distribuito questionario Short-Form 36 (SF-36) per la misura dello stato di salute a pazienti ambulatoriali nel periodo giugno2020-settembre2020. Le classi di età, durata di malattia e durata di terapia sono state definite sulla base dei percentili della distribuzione relativa. **Risultati:** arruolati 128 pazienti (M53%, F47%) suddivisi in 4 fasce d'età. Non differenze nei punteggi in relazione a fascia d'età. Rilevata concordanza tra età e durata di malattia. QoL nelle femmine risulta peggiore rispetto ai maschi per tutte le categorie esplorate. I pazienti in terapia insulinica presentano punteggi più bassi rispetto ai pazienti in altre terapie farmacologiche; le curve in terapia con metformina e dapagliflozin sono sovrapponibili. **Conclusioni:** DMT2 influenza negativamente la qualità di vita, con impatto maggiore per il sesso femminile. Durata di malattia >15 anni e terapia >2 anni sono associate a peggiore HRQoL, probabilmente per complicanze e comorbidità. La terapia insulinica ha impatto maggiore su QoL, probabilmente per rischio ipoglicemico. Metformina e dapagliflozin sono prescritti in associazione quindi il reale significato delle due curve risulta di difficile valutazione. Il periodo storico della survey (confinamento da pandemia COVID-19) ha influito su benessere psicofisico, inattività fisica e sensazione di faticabilità/stanchezza dei pazienti. Ulteriori analisi potranno confermare i dati.

INCIDENZA DI CASI DI L.A.D.A NEL TERRITORIO DI MANTOVA

Linneo Enzo Mantovani

Medico Diabetologo, Libero Professionista, Mantova

Penso che uno dei compiti più importanti per un diabetologo sia fare una corretta diagnosi di diabete. Per fare questo da alcuni anni abbiamo a disposizione una serie di autoanticorpi anti-beta-cellula pancreatica tra cui: Ac.anti- IA-2 tirosin- Fosfatasi; Ac. anti-IA2beta o Fogrina; Ac. anti decarbossilasi dell'acido glutammico (anti GAD 65); Ac. anti insulina (IAA); Ac. antitransportatore insulare dello zinco (ZnT8). Questi autoanticorpi si sono rivelati utili sia nella predizione della malattia che nella diagnosi di diabete tipo 1, anche se di insorgenza in età adulta. Ho quindi iniziato da alcuni anni a “screenare” tutti i pazienti in prima visita almeno con gli autoanticorpi anti GAD (oltre che con un C-peptide) senza lasciarmi condizionare dal fenotipo del paziente, che, secondo i “sacri testi”, dovrebbe essere abbastanza giovane, tendenzialmente magro e con scarsa riserva di insulina endogena. In realtà nella mia pratica clinica, ho trovato pazienti con autoanticorpi anti GAD positivi anche obesi o sovrappeso e in età avanzata. Più del 95% dei soggetti con diabete di tipo 1 alla diagnosi presenta uno o più auto-anticorpi sopracitati. È ovviamente possibile che, i pazienti diabetici negativi agli anticorpi sopracitati, abbiano anticorpi contro antigeni non ancora identificati. Sono allo studio altri autoanticorpi quali: ICA 69, carbosipeptidasi H e il GLIMA38. Presso il centro antidiabetico di Mantova afferiscono circa 7000 pazienti diabetici, seguiti anche da colleghi. Nel corso degli anni ho trovato circa 200 pazienti positivi agli autoanticorpi anti -GAD (qualcuno all'esordio e qualcuno dopo anni di terapia con ipoglicemizzanti orali). Sappiamo infatti che l'incidenza del LADA (o NIRAD) si aggira attorno al 5% dei pazienti diabetici cosiddetti di tipo 2. Ritengo quindi sia importante fare una corretta diagnosi di diabete ricercando la positività anticorpale verso la beta cellula in quanto se il paziente è già in terapia con ipoglicemizzanti orali, bisogna sospenderli e iniziare una terapia insulinica.

ANALISI COSTO-EFFICACIA DI UN INTERVENTO PERSONALIZZATO E SUPERVISIONATO DI ESERCIZIO FISICO, NELL'ARCO DI 2 ANNI, IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2 RISPETTO A CONTROLLI SEDENTARI

Marini A¹, Sgariglia R¹, Assanelli D¹, Levaggi R², Brami V³, Tusi MC³, Desenzani P³

¹Università degli Studi di Brescia, Facoltà di Medicina e Chirurgia-Scuola di Specialità in Medicina dello Sport, Brescia; ²Università degli Studi di Brescia, Facoltà di Economia e Management, Brescia; ³UOS Diabetologia PO Montichiari-ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo: di questo studio retrospettivo di tipo caso-controllo è stato quello di valutare i costi e i benefici di un intervento strutturato e supervisionato di esercizio fisico in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. **Materiali e Metodi:** il gruppo di intervento era costituito da 22 soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 da almeno 5 anni che avevano svolto esercizio fisico adattato (EFA) in maniera continuativa per i 2 anni precedenti e durante il periodo di osservazione, per un totale di almeno 4 anni. L'EFA è stato svolto presso la palestra del Servizio di Medicina dello Sport del PO di Montichiari (BS), per un minimo di due ad un massimo di tre sedute settimanali della durata di 60 minuti. Durante ogni sessione i soggetti sono stati supervisionati da specialisti laureati magistrali in scienze motorie con indirizzo in attività motoria preventiva e adattata. Il gruppo dei controlli era costituito da 65 soggetti sedentari, affetti da diabete mellito da almeno 5 anni, abbinati in base al sesso con ognuno dei soggetti del gruppo di intervento, con un rapporto di 3:1. Il parametro di efficacia utilizzato è stata l'incidenza di ricoveri nei due gruppi, osservati durante un periodo di 2 anni (dal 1° gennaio 2018 al 31 dicembre 2019). All'inizio del periodo di osservazione (t=0) i soggetti del gruppo di intervento svolgevano esercizio-terapia in maniera continuativa da un anno in media, e alla fine del periodo (t=1), da circa 3 anni. Sono stati inclusi nell'analisi ricoveri, in regime ordinario e di day-hospital, riconducibili esclusivamente a condizioni per le quali il diabete rappresenta un fattore di rischio. **Risultati:** per quanto concerne l'analisi delle variabili, i risultati dello studio mostrano che la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata appaiono più elevate nel gruppo dei controlli rispetto al gruppo dei casi. Tale differenza risulta statisticamente significativa (p-value rispettivamente di 0.01 e 0.05). La prevalenza delle complicanze del diabete, al termine del periodo di osservazione, mostra una sostan-

ziale differenza tra i due gruppi. I soggetti che praticano EFA hanno in media 0,45 complicanze, mentre i soggetti sedentari ne hanno in media 1,08. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, il gruppo di controllo assumeva complessivamente più farmaci rispetto al gruppo di intervento, con una media di 8 contro 6,3. La percentuale dei soggetti che faceva uso di insulina nel gruppo dei controlli è più del doppio rispetto a quella del gruppo di intervento. Per quanto concerne l'analisi dell'efficacia dell'intervento svolto, da un punto di vista descrittivo secondo lo stimatore di Kaplan-Meier, coloro che appartenevano al gruppo di controllo mostravano probabilità di sopravvivenza inferiori per tutto il periodo di osservazione rispetto al gruppo di intervento. **Discussione:** la spesa annua pro capite nel gruppo di intervento, comprensiva di spesa farmacologica e spesa per ospedalizzazione, è risultata essere di 2429 euro, contro 3745 euro nel gruppo di controllo, con una differenza di 1316 euro pro capite. Il costo di un abbonamento annuale ad un programma di esercizio fisico adattato (EFA) presso le palestre che promuovono la salute (PPS) o Servizi di Medicina dello Sport e Promozione dell'Attività Fisica (MDS-PAF) va dai 300 ai 600 euro a paziente: attualmente la spesa per l'EFA è a totale carico del cittadino, non rimborsabile quindi dal sistema sanitario nazionale. **Conclusioni:** questo studio dimostra come l'attività fisica supervisionata rappresenti un elemento fondamentale per il benessere dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Essa permette un miglior controllo glicemico, con valori significativamente più bassi di glicemia a digiuno (-19 mg/dl) e Hb1Ac (-0,4%) nei soggetti attivi, e di pressione arteriosa, con una riduzione notevole seppur non significativa della PA sistolica (-10 mmHg) rispetto ai soggetti sedentari. La differenza, in termini di sopravvivenza, risulta essere statisticamente significativa, dato che le probabilità che si verificano degli eventi che richiedano ospedalizzazione è maggiore per coloro che assumono più di 6 farmaci rispetto a chi ne assume meno di 6. Infine il minore numero di complicanze a cui essi sono esposti (in media 0,45 complicanze dei soggetti attivi rispetto ad una media di 1,08 nei soggetti sedentari) è ancora una volta indicativo di uno stato di maggior benessere nei soggetti attivi. Pertanto a fronte della sopracitata spesa annua per eseguire EFA c/o la Palestra del Servizio di Medicina dello Sport il nostro studio conferma che l'EFA risulta essere assolutamente "cost effectiveness" in una popolazione diabetica di tipo 2 con breve durata di malattia.

TELEMEDICINA, TEAM SPECIALISTICO, INFERMIERI DI FAMIGLIA: IL PAZIENTE DIABETICO TRA OSPEDALE E TERRITORIO

Giancaterini A¹, Musacchio N², Mangone B³, Spreafico E¹, Nava L⁴, Grignaffini G⁵

¹ASST Brianza-Unità Operativa Semplice Dipartimentale Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione; ²Past-President Fondazione Associazione Medici Diabetologi, Past-President Associazione Medici Diabetologi; ³ASST Brianza-Responsabile Unità Operativa Semplice Dipartimentale Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione; ⁴ASST Brianza-Servizio Infermieristico, Tecnico e Riabilitativo; ⁵ASST Brianza-Direttore Socio Sanitario

Introduzione: il profilo complesso dei pazienti diabetici ha generato nuovi di offerta sanitaria per ribilanciare il percorso clinico-assistenziale e il setting di cura anche attraverso l'integrazione di nuove figure sanitarie, gli Infermieri di Famiglia (IdFeC) e della telemedicina. **Scopo:** creare una rete multi-professionale che affianchi modelli tradizionali di offerta di cura alla telemedicina, che si fondi sulle competenze connettendo in modo dinamico team specialistico, ospedale, strutture territoriali, Medici di Medicina Generale (MMG) e IdFeC. **Materiali e Metodi:** l'ASST Brianza ha avviato un progetto pilota in Diabetologia che coniuga la stratificazione dei pazienti su intensità di cura e complessità assistenziale articolando le attività in diversi setting assistenziali sia da remoto che in presenza. La rete clinico-assistenziale prevede: Centro ospedaliero di riferimento, Ambulatorio territoriale, Domicilio del paziente, Ambulatori dei MMG. Tutti sono connessi in rete, usano la cartella informatica su pc portatile per permettere anche al domicilio la raccolta e la condivisione dei dati. **Risultati:** i pazienti diabetici sono stati riassegnati al setting assistenziale in base a complessità e intensità di cura. Sono stati avviati Televisita, Specialist on web, Telenursing, Call center diabetologico e visite domiciliari con gli IdFeC. In attivazione Teleconsulto, One stop shop e telerefertazione. **Conclusioni:** il progetto pilota si pone come modello di integrazione tra ospedale e territorio con la telemedicina come strumento facilitatore e di condivisione che permette ad un sistema complesso di funzionare in modo controllato identificando leve di cambiamento e innovazione organizzativa, sviluppando logiche di valorizzazione dei professionisti e fornendo al paziente la possibilità di avere una risposta puntuale e articolata rispetto alle sue necessità.

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO A BREVE TERMINE IN PAZIENTI RICOVERATI IN CONDIZIONI NON CRITICHE IN AREA MEDICA TRATTATI CON INSULINA ULTRARAPIDA FASTER ASPART

Querci F, Severini S, Gotti M, Bertulezzi G, Fusetti P
Ospedale Pesenti Fenaroli Alzano Lombardo, Divisione di Medicina, UOS Diabetologia, ASST Bergamo Est, Bergamo

Introduzione: la letteratura dimostra come l'utilizzo, nel paziente ricoverato, di un protocollo di gestione ospedaliero dell'iperglicemia comporti un miglior controllo metabolico e migliori outcomes rispetto all'uso dello "sliding scale". L'insulina Faster Aspart è un nuovo analogo dell'insulina, ad azione ultra-rapida, potenzialmente adatto all'utilizzo come insulina rapida da somministrare al pasto o fino a 20 minuti dopo che il paziente ha iniziato a mangiare. **Scopo:** obiettivo di questa osservazione è quello di confrontare gli effetti dell'utilizzo di Faster Aspart in sostituzione dell'analogo rapido tradizionale sul controllo delle escursioni PPG e sulla gestione infermieristica in Medicina Interna. **Materiali e Metodi:** i dati sono stati raccolti durante la regolare attività nel nostro reparto di Medicina. Sono stati analizzati in maniera retrospettiva i dati di 86 pazienti di entrambi i sessi (M=38 e F=48) e di età compresa tra 35 e 96 anni a cui è stata impostata una terapia basal bolus programmata al momento del ricovero. Alla terapia con analogo basale, in particolare glargine U100 è stata aggiunta una terapia con analogo rapido nel 40% dei pazienti (aspart, lispro, glulisina), e una terapia con analogo ultra rapido (faster aspart) nel 60% dei pazienti ricoverati affetti da diabete. Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione dell'analogo rapido prima dell'inizio del pasto e di faster aspart subito dopo. È stata scelta la cena come pasto di riferimento. **Risultati:** nei pazienti in trattamento con faster aspart (n=52) somministrata dopo il pasto il valore medio di riduzione della glicemia post prandiale (PPG) è stato di 12 mg/dl con un dosaggio medio di insulina ultra rapida di 20 U/die al momento del ricovero e 22,5 U/die al momento della dimissione (+2,5 U); la durata media di degenza in questi pazienti è stata di 10,5 giorni. Nei pazienti in trattamento con aspart (n=19) somministrata prima del pasto il valore medio di riduzione della PPG è stato di 12 mg/dl con un dosaggio medio di insulina rapida di 21 U/die al momento del ricovero e 23 U/die al momento della dimissione (+2 U); la durata media di de-

genza in questi pazienti è stata di 11,5 giorni. Nei pazienti in trattamento con gli altri analoghi rapidi (lispro n=4 e glulisina n=11) somministrati prima del pasto il valore medio della PPG è aumentato di 9 mg/dl con un dosaggio medio di insulina rapida di 18,6 U/die al momento del ricovero e 20,2 U/die al momento della dimissione (+1,7 U); la durata media di degenza in questi pazienti è stata di 10 giorni. **Conclusioni:** il trattamento con faster aspart somministrata dopo il pasto, in pazienti ricoverati in un reparto di Medicina, ha dimostrato la stessa efficacia e sicurezza di aspart somministrata prima dei pasti, confermando i risultati ottenuti dagli studi clinici controllati. Nel confronto con gli altri analoghi rapidi (lispro e glulisina) somministrati prima del pasto, ha dimostrando un miglior controllo della glicemia postprandiale. La nuova terapia e il nuovo schema terapeutico sono stati ben tollerati dai pazienti e apprezzati dalla maggior parte degli operatori sanitari.

TESI

BIO-INGEGNERIZZAZIONE DI UN PANCREAS ENDOCRINO VASCOLARIZZATO MEDIANTE L'USO DI CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE (IPSCS) PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 1 (T1D)

Francesco Campo

Università Vita-Salute San Raffaele, Biotechnology and Medical Biology, Milano

Il trapianto di isole pancreatiche in pazienti affetti da T1D è limitato dalla disponibilità di donatori e dal mancato attecchimento delle isole post infusione. Sono quindi necessarie fonti alternative di cellule β . La bioingegnerizzazione d'organo e le iPSCs rappresentano una soluzione. Il nostro gruppo ha sviluppato una tecnologia basata sulla riconversione d'organo. Mediante l'utilizzo di un bioreattore, il polmone di ratto decellularizzato, è stato ripopolato con isole e cellule endoteliali generando la piattaforma VIO (Organo Insulare Vascolarizzato). In questo studio, si è coniugato il VIO, con la tecnologia delle iPSCs. Si è generata una nuova versione: iVEP (pancreas endocrino vascolarizzato basato sull'uso di iPSCs differenziate in cellule β ($i\beta$) e cellule endoteliali (iEC)). Il polmone è stato decellularizzato e ricellularizzato con $i\beta$ e iEC . iVEP ripopolato in perfusione dinamica in un

bioreattore matura in 7 giorni. Si è valutata la struttura e la funzione vascolare mediante saggio di fluorangiografia e la funzione endocrina mediante il test dinamico di secrezione insulinica e quantificazione tramite saggio ELISA al giorno +7. Infine, gli iVEPs sono stati trapiantati sottocute in NSG diabetici e monitorati per 30 giorni impiegando come controllo il modello preclinico di trapianto di isole pancreatiche denominato deviceless (DL). Per il compartimento vascolare si è confermato l'avvenuta ingegnerizzazione con relativa acquisizione della funzione vascolare. Si è validato il compartimento endocrino e la funzione dello stesso *ex vivo*. L'iVEP, dopo maturazione, ha dimostrato un'integrazione spaziale del compartimento endocrino con il compartimento vascolare. Inoltre iVEP, evidenzia una migliore produzione di insulina con una cinetica di rilascio bifasica. Infine, iVEP è in grado di normalizzare la glicemia preservando la funzione endocrina rispetto al DL. iVEP è il primo pancreas endocrino vascolarizzato basato sull'impiego di iPSCs per il trattamento del T1D.