

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 $\gamma$ , 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 glico-  
suria, 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 appron-  
fondimento 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

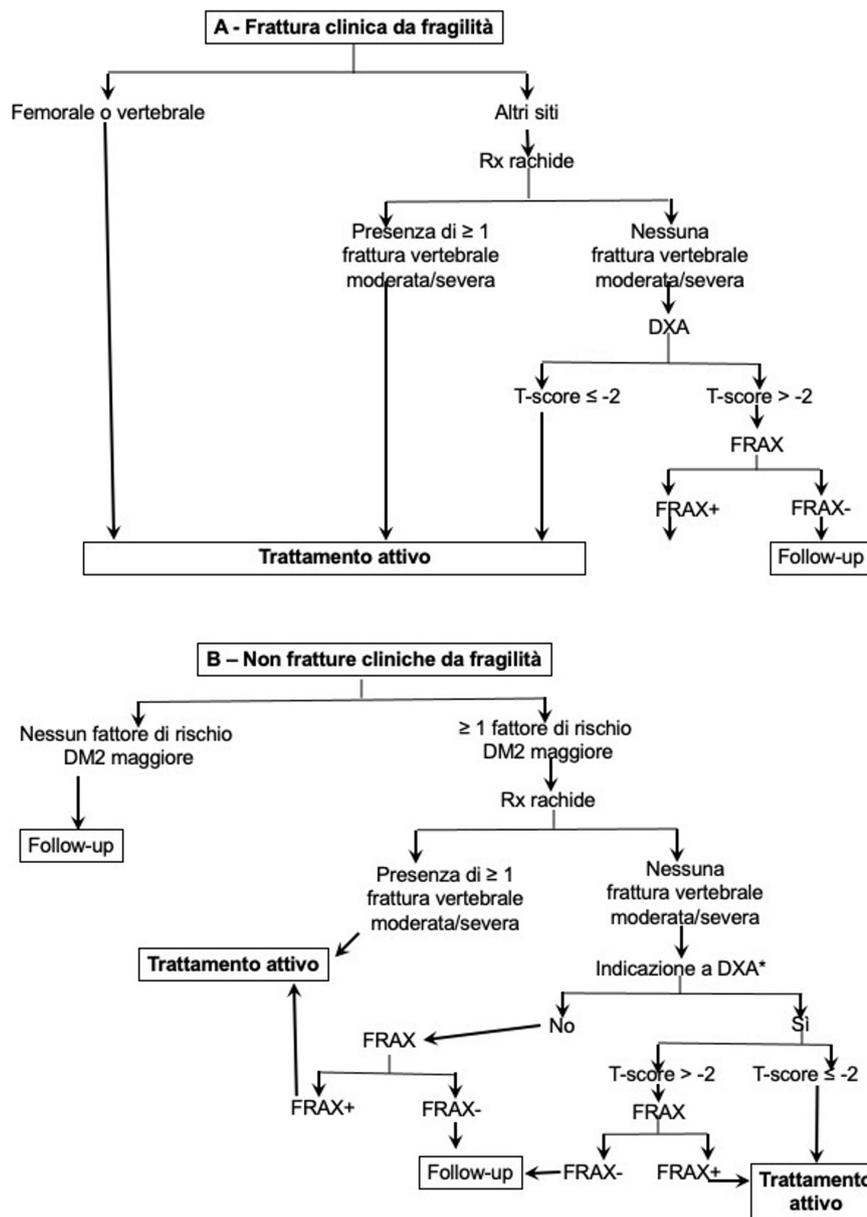
FATTORI DI RISCHIO ANAMNESTICI	PRESENZA	DESCRIZIONE
Familiarità per frattura	Sì	madre con frattura di femore
Fumo (in atto)	No	Ex fumatore (ha smesso 20 anni fa)
Alcool (3 o più unità/die)	No	Astemio
Trattamento cortisonico cronico	No	Non ha mai utilizzato cortisone
Ridotto introito di calcio con la 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](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.nu-mecd.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.