

Diabete e Osso

Maria Concetta Ruffo, Annalisa Giandalia, Valeria Prestipino, Claudia De Francesco, Fiorella Forte, Letterio Giorgianni, Antonino Catalano, Nunziata Morabito, Gaudenzio Stagno, Giuseppina T. Russo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Parole chiave

Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2)

Osteoporosi

Vitamina D

Riassunto

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) and osteoporosis are among the most frequent endocrinopathies and both affect mainly the elderly population. The prevalence of DMT2 is constantly increasing worldwide and is associated with an increased risk of osteoporotic fractures.

As a result, the number of patients with diabetes and osteoporosis is expected to increase further, placing older patients in a vicious cycle of disability due to the increased incidence of fractures and complications related to diabetes.

Pathophysiologic mechanisms that link osteoporosis to diabetes are not fully understood, but the structural and quality alterations of the bone found in diabetic subjects are probably due to a combination of different factors, including the deficit of vitamin D.

Introduzione

L'osteoporosi è una patologia cronica che colpisce milioni di persone in tutto il mondo, prevalentemente donne in post-menopausa, caratterizzata, dal punto di vista clinico, da ossa fragili e da aumentato rischio di fratture. I numeri dell'osteoporosi sono allarmanti dal momento che, secondo recenti stime, risultano affetti da osteoporosi circa 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini. Nel corso del 2010 si sono verificati 3,5 milioni di casi fratture secondarie a osteoporosi, tra cui 610.000 fratture dell'anca, 520.000 fratture vertebrali, 560.000 fratture dell'avambraccio e 1.800.000 fratture in vari distretti (bacino, costola, omero, tibia, perone, della clavicola, della scapola, dello sterno e di altre fratture femorali). I costi sanitari che ne sono derivati si aggirano intorno ai 37 miliardi, ma si stima un aumento di un ulteriore 25% nel 2025.

Nella popolazione generale, la prevalenza dell'osteoporosi e l'incidenza di fratture a essa secondarie risultano notevolmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini ¹: infatti questi ultimi presentano in generale una struttura ossea più forte, legata sia alle maggiori dimensioni che alla maggiore densità minerale delle ossa, oltre che a una maggiore massa muscolare ².

Un ruolo centrale nello sviluppo dell'osteoporosi è inoltre svolto dagli ormoni sessuali, specialmente dagli estrogeni, attraverso meccanismi diretti e indiretti. Gli estrogeni promuovono, infatti, in maniera diretta il riassorbimento tubulare del calcio a livello renale, favoriscono la conversione della vitamina D e il conseguente assorbimento intestinale del calcio e aumentano la sintesi di calcitonina; agiscono, inoltre, su diversi fattori locali, stimolando indirettamente la formazione dell'osso, su cui svolgono anche un'azione trofica diretta. Una loro carenza, invece, si traduce automaticamente in una maggiore attività degli osteoclasti e in un conseguente

Indirizzo per la corrispondenza

MARIA CONCETTA RUFFO
maryconcetta@libero.it

ANNALISA GIANDALIA
agiandalia@yahoo.it

GIUSEPPINA T. RUSSO
giuseppina.russo@unime.it

umentato riassorbimento osseo. Infatti la principale causa di osteoporosi primaria nelle donne è rappresentata dalla repentina diminuzione degli estrogeni nel periodo peri-menopausale, mentre negli uomini la diminuzione degli androgeni non sembra essere così rilevante, anche perché tale diminuzione avviene in maniera più lenta e graduale ².

Le principali conseguenze dell'osteoporosi sono rappresentate dalle fratture ossee, specialmente a livello dell'anca e della colonna vertebrale, che si associano a complicanze quali dolore cronico, disabilità e aumento della mortalità.

Anche la prevalenza del DMT2 è in continuo aumento in tutto il mondo e questo aumento colpisce soprattutto la popolazione anziana come conseguenza diretta dell'aumento della vita media ³.

Per tale motivo il numero dei pazienti affetti sia da DMT2 che da osteoporosi è destinato ad aumentare ulteriormente, ponendo i pazienti anziani in un circolo vizioso di disabilità a causa sia della maggiore incidenza di fratture che delle complicanze micro- e macrovascolari legate al DMT2.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici che legano il DMT2 all'osteoporosi non siano stati completamente chiariti, diversi studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento del rischio di fratture tra i pazienti con diabete ⁴, specialmente tra le donne ⁵. Complessivamente, il rischio di frattura è quasi due volte maggiore nei soggetti affetti da DMT2 rispetto a quelli non affetti, sia negli uomini che nelle donne, anche se la maggior parte degli studi sono stati condotti su donne in post-menopausa perché considerate a più alto rischio di osteoporosi ⁶.

I meccanismi alla base dell'aumentato rischio di frattura nel DMT2 sono diversi e sono rappresentati dalla neuropatia periferica, dalla visione ridotta (secondaria a retinopatia periferica e cataratta), dall'ipoglicemia, dalla riduzione delle prestazioni muscolari, dal piede diabetico, dall'ipotensione ortostatica, dalla poliuria e dalla nicturia (responsabili di cadute soprattutto di notte), dalla riduzione dei riflessi, dall'ictus e dal deterioramento cognitivo, e ognuna di esse può giocare un ruolo importante ^{8,9}. Inoltre, il diabete si associa a una riduzione della proliferazione cellulare e del contenuto di collagene nel callo osseo ⁹.

Nel DMT2 è presente però un paradosso che ha contribuito, sino a oggi, a trascurare il rischio di osteoporosi nei pazienti che ne sono affetti. Infatti, nonostante il rischio di frattura sia aumentato ⁴, i pazienti affetti da DMT2 hanno spesso una densità minerale ossea normale o elevata, probabilmente associata all'obesità e all'iperinsulinemia, e un alterato livello di estrogeni e/o adipochine. L'aumentato rischio di frattura in questi pazienti potrebbe quindi essere correlato a un'alterazione della "qualità ossea", non evidenziata dalla misurazione della densità minerale ossea, che viene effettuata a oggi attraverso l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (*Dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), il gold standard per la diagnosi di osteoporosi ¹⁰.

Il diabete potrebbe alterare e ridurre la qualità dell'osso attraverso diversi meccanismi ¹¹: la glicosuria potrebbe provocare

ipercalciuria e perdita di massa ossea; l'accumulo dei prodotti finali della glicosilazione avanzata (*Advanced glycosylation end products*, AGEs) nelle fibre di collagene potrebbe alterare la struttura e la forza dell'osso; l'alterazione dei livelli di insulina e del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I), che hanno azione anabolizzante sull'osso; la funzione renale compromessa; la microangiopatia ossea con riduzione del flusso vascolare e aumento della fragilità ossea e l'infiammazione cronica con aumento di citochine, che possono accelerare il rimodellamento osseo e la perdita di densità minerale ossea.

Per quanto riguarda i meccanismi diabete-specifici, numerosi dati indicano un effetto degli AGEs sulle cellule di collagene e su quelle ossee.

È stato infatti dimostrato che gli AGEs si accumulano nelle cellule ossee umane inibendo l'espressione fenotipica degli osteoblasti e la loro differenziazione e mineralizzazione, inibendo inoltre la sintesi del collagene di tipo 1, e favorendo la formazione di ponti deboli tra le fibre di collagene con conseguente riduzione della resistenza ossea e aumento del riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti ^{12,13}. Queste osservazioni sono confermate dalla presenza di recettori degli AGEs (RAGEs) su cellule ossee ¹⁴.

Le complesse interazioni tra metabolismo osseo e tessuto adiposo sono emerse da recenti evidenze sul ruolo dell'osteocalcina e dell'adiponectina. Infatti, i livelli sierici di osteocalcina, una proteina secreta dagli osteoblasti, correlano negativamente con i livelli di glicemia, massa grassa e aterosclerosi nei pazienti con DMT2 ⁹. Inoltre, sembra che osteocalcina regoli l'espressione genica delle cellule pancreatiche e degli adipociti, intervenendo così sul metabolismo glucidico e lipidico, riducendo lo sviluppo della malattia metabolica, l'obesità e l'iperglicemia ¹⁵. Dall'altro lato, l'adiponectina, un ormone derivato dal tessuto adiposo, ha dimostrato di indurre la proliferazione, la differenziazione e la mineralizzazione degli osteoblasti.

Anche livelli alterati di IGF-1 sono stati associati ad anomalie delle ossa: l'IGF-1 è sintetizzato da osteoblasti ed è un regolatore del metabolismo delle cellule ossee. Diverse evidenze hanno mostrato ridotti livelli di IGF-1 quando i livelli di glucosio e l'età sono elevati, il che suggerisce una resistenza osteoblastica agli effetti dell'IGF-1 ¹⁶. Inoltre, è stata dimostrata una relazione inversa tra i livelli di IGF-1 e fratture vertebrali in donne in post menopausa con DMT2, suggerendo un ruolo protettivo di IGF-1 correlato ai suoi effetti sulla qualità ossea ¹⁷.

Anche l'infiammazione cronica potrebbe essere un link tra anomalie delle ossa e rischio di fratture nel diabete ¹⁸. In particolare, l'infiammazione indotta dall'obesità inibisce la sintesi e la secrezione di adiponectina dal tessuto adiposo che può a sua volta avere, come abbiamo appena visto, importanti conseguenze sul metabolismo osseo.

Tra i meccanismi che collegano il metabolismo osseo al diabete tipo 2, il deficit di vitamina D svolge un ruolo di fondamentale importanza. Numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono infatti un'associazione tra carenza di vitamina D e DMT2, vero-

similmente legata sia a meccanismi diretti (mediati dal recettore della vitamina D a livello delle cellule pancreatiche) che indiretti (legati alla riduzione dei livelli di calcio e/o dagli effetti sulle cellule del sistema immunitario). In particolare è stata evidenziata una correlazione inversa tra i livelli circolanti di vitamina D e prevalenza del DMT2 in una recente meta-analisi dei principali studi osservazionali ¹⁹.

Numerosi studi su modelli cellulari e animali suggeriscono, inoltre, un ruolo protettivo della vitamina D sulla beta cellula con effetti antagonisti su molti dei meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza del DMT2.

A livello cellulare il metabolita attivo della vitamina D si lega al suo recettore, presente nella beta cellula, andando a stimolare positivamente l'espressione del recettore insulinico e promuovendo il trasporto di glucosio insulino-mediato. Inoltre, sempre a livello beta cellulare, la vitamina D promuove l'espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare, nell'organizzazione del citoscheletro e nella secrezione insulinica ²⁰.

Oltre agli effetti diretti sulla beta cellula, la vitamina D potrebbe ridurre, inoltre, lo stato infiammatorio cronico tipico dei pazienti obesi con DMT2 attraverso la riduzione delle citochine infiammatorie da parte dei macrofagi attivati limitando i danni dell'infiammazione sulla beta cellula e sulla insulino-sensibilità ²¹.

Tutte queste evidenze sperimentali supportano il ruolo patogenetico dell'insulino-resistenza, dell'infiammazione cronica e di fattori specifici legati alla durata del diabete, come la formazione degli AGEs, sulle alterazioni della struttura ossea, che sono alla base del maggior rischio di frattura nei pazienti con DMT2. Più controverso è il ruolo del controllo glicemico sulle misure di massa ossea, come la densità minerale ossea ⁶.

La densità e la massa ossee nel DMT2

I primi dati che valutano l'osteoporosi nel DMT2 hanno mostrato elevati valori di densità minerale ossea rispetto ai controlli non diabetici ⁹.

Tuttavia, una successiva meta-analisi ha dimostrato che i pazienti con DMT2 hanno un rischio maggiore di fratture, nonostante la maggiore densità minerale ossea, mettendo in evidenza le differenze tra densità minerale ossea e rischio di fratture e suggerendo che la misurazione della densità minerale ossea non è in grado di riflettere la fragilità ossea di questi pazienti ²². La densità e la massa ossee sono state valutate da Gorman et al. ²³ attraverso un'attenta analisi degli studi clinici esistenti in letteratura condotti in anziani con e senza DMT2. Alcuni di questi studi non si sono limitati a usare la DXA, ma hanno usato le tecniche più recenti, come la tomografia quantitativa computerizzata (QCT), la tomografia periferica quantitativa computerizzata (pQCT), e l'ecografia quantitativa (QUS), che permettono di distinguere i compartimenti delle ossa (corticale e trabecolare), valutare la qualità (microarchitettura e la geometria), e stimare la resistenza ossea. I risultati ottenuti con l'uso della DXA sono

risultati in linea con gli studi precedenti, mostrando una densità minerale ossea uguale o superiore tra gli adulti più anziani con diabete rispetto ai controlli; al contrario, gli studi che hanno utilizzato la QCT e la pQCT hanno suggerito la presenza di profondi cambiamenti nella geometria ossea nei soggetti diabetici, spiegando il potenziale aumento del rischio di fratture osservata in questi pazienti. Inoltre, l'ecografia falangea quantitativa (QUS) è stata utilizzata sempre più per la sua facilità d'uso e perché può essere più utile della DXA nel rilevare i deficit ossei, anche in soggetti diabetici. Recentemente, l'uso del punteggio ottenuto con la DXA sull'osso trabecolare è stato proposto come un nuovo approccio complementare per migliorare la previsione del rischio di frattura nel DMT2 ²⁴.

Tutte queste evidenze suggeriscono che la DXA da sola non è in grado di predire il rischio di fratture nei pazienti anziani con diabete poiché la salute delle loro ossa può dipendere anche da molti fattori, tra cui l'indice di massa corporea (BMI). A questo proposito, Shan et al. ²⁵ hanno osservato che i pazienti DMT2 con una maggiore densità minerale ossea avevano un maggiore BMI, il che suggerisce che le misure relative alla densità minerale ossea possono essere sovrastimate nei soggetti obesi.

Poiché la misurazione della densità minerale ossea non è in grado di predire il rischio di fratture tra le persone con DMT2, è necessario disporre di strumenti validi per determinare, nella pratica clinica, non solo il rischio di frattura, ma anche il momento più opportuno per iniziare una corretta terapia.

A tal proposito è stato sviluppato un algoritmo per la determinazione del rischio di fratture, denominato FRAX, da utilizzare nella prevenzione primaria ²⁶. Si tratta di uno strumento che consente di valutare il rischio individuale di frattura dell'anca a dieci anni e fornisce importanti informazioni cliniche per stabilire la necessità di interventi terapeutici. Gli elementi che contribuiscono al calcolo della probabilità di frattura comprendono: la densità minerale ossea del collo femorale, le fratture precedenti, la storia familiare di fratture, l'età, il sesso, il valore di BMI, l'abitudine al fumo e all'alcol, l'utilizzo di glucocorticoidi e la presenza di artrite reumatoide. L'algoritmo FRAX è applicabile alle donne in post menopausa e agli uomini di età > 40 anni, purché non in terapia anti-osteoporotica ^{27 28}.

Lo screening basato sull'algoritmo FRAX delinea quindi il passaggio a una strategia d'intervento basata sulla probabilità di frattura, piuttosto che sulla semplice diagnosi di osteoporosi. Questa situazione rappresenta un cambio nel paradigma diagnostico, non più basato esclusivamente sul valore della densità minerale, ma comprensivo di più elementi che contribuiscono alla fragilità ossea.

Dunque, nonostante la maggiore densità minerale ossea riscontrata nei soggetti affetti da DMT2, il rischio di fratture rimane alto in questa tipologia di pazienti. Questa conoscenza ha portato alcuni autori a introdurre il termine di "osteodistrofia diabetica" ²⁹ e a cercare altri metodi per valutare la qualità ossea nei pazienti con DMT2.

Conclusioni

L'invecchiamento si associa a un aumento della prevalenza sia di DMT2 che di osteoporosi, e queste patologie croniche si ritrovano spesso associate nei pazienti anziani, specialmente nelle donne. Sebbene l'osteoporosi e il DMT2 non sembrino correlati da un punto di vista fisiopatologico, un certo numero di studi epidemiologici ha dimostrato un aumento del rischio di frattura nei pazienti con DMT2, secondario a una combinazione di più fattori che compromettono la qualità dell'osso. Nonostante il maggiore rischio di frattura documentato, le misure densitometriche mostrano però valori più elevati in questi pazienti. Questa discrepanza apparente tra maggior rischio di frattura e maggiore densità ossea è spiegata dalla minore qualità ossea evidenziata dalle tecniche moderne in grado di valutare la struttura e la forza dell'osso e dalla capacità di stimare in maniera più esatta della DXA il rischio di osteoporosi nei pazienti affetti da DMT2.

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare le possibili influenze del diabete sul metabolismo osseo, tra cui la glicosuria, gli AGEs, i bassi livelli di IGF-1 o le alterazioni dei livelli di insulina plasmatica, la funzione renale compromessa e l'infiammazione cronica e recentemente si sono accesi i riflettori sul potenziale ruolo di alcuni farmaci ipoglicemizzanti.

Sono necessari però ulteriori studi per comprendere i meccanismi fisiopatologici che correlano il DMT2 all'osteoporosi, per valutare quale sia l'impatto delle diverse variabili legate al DMT2, inclusa la terapia, sul metabolismo osseo e quale sia il metodo migliore per predire il rischio di frattura in questi pazienti. Tutto questo nell'ottica di prevenire il temibile quadro di una frattura in un paziente diabetico, anziano e fragile e tutte le sue potenziali conseguenze.

Bibliografia

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. Arch Osteoporos 2013;8:136.
- Wells JC. *Sexual dimorphism of body composition*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:415-30.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. *Treating diabetes mellitus in older and oldest old patients*. Curr Pharm Des 2015;21:1665-71.
- Rubin MR, Patsch JM. *Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions*. Bone Res. 2016;4:16001.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. *Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3404-10.
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Fracture risk in type 2 diabetes: current perspectives and gender differences*. Int J Endocrinol 2016;2016:1615735.
- Basile G, Crucitti A, Cucinotta MD, et al. *Impact of diabetes on cognitive impairment and disability in elderly hospitalized patients with heart failure*. Geriatr Gerontol Int 2013;13:1035-42.
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin*. J Endocrinol Invest 2016;39:305-14.
- Thraill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al. *Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;289:E735-45.
- Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al.; International Society for Clinical Densitometry. *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3651-5.
- Yamaguchi T, Sugimoto T. *Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus*. Endocr J 2011;58:613-24.
- Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, et al. *Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae*. Bone 2006;39:1073-9.
- Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. *Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss*. Biochem Biophys Res Commun 2006;340:1091-7.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. *Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:45-9.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. *Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:5266-7.
- 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 2001;38:113-22.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. *Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus*. Osteoporos Int 2007;18:1675-81.
- Morabito N, Russo GT, Gaudio A, et al. *The 'lively' cytokines network in beta-Thalassemia Major-related osteoporosis*. Bone 2007;40:1588-94.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2017-29.
- Wolden-Kirk H Overbergh L, Christesen HT, et al. *Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function*. Mol Cell Endocrinol 2011;347:106-20.
- Wolden-Kirk H Overbergh L, Gysemans C. *Unraveling the effects of 1,25(OH)(2)D(3) on global gene expression in pancreatic islet*. J Steroid Biochem Mol Biol 2012;136:68-79.

- ²² Vestergaard P. *Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a metaanalysis*. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
- ²³ Gorman E, Chudyk AM, Madden KM, et al. *Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. *Physiother Can* 2011;63:8-20.
- ²⁴ Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. *Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus*. *Osteoporos Int* 2014;25:1969-73.
- ²⁵ Shan PF, Wu XP, Zhang H, et al. *Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China*. *J Bone Miner Metab* 2009;27:190-7.
- ²⁶ Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. Organized by the World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, UK and the World Health Organization, 2012.
- ²⁷ Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. *FRAX and its applications to clinical practice*. *Bone* 2009;44:734-43.
- ²⁸ Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46.
- ²⁹ Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, et al.; Scientific Committee of the First International Symposium on Diabetes and Bone. *Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition*. *Osteoporos Int* 2016;27:1931-51.