

## DIABETE MELLITO E BMD, ATTO II: C-PEPTIDE COME CO-PROTAGONISTA?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'associazione fra diabete mellito e osteoporosi, identificata ormai da alcune decadi, è tornata alla ribalta negli ultimi anni in virtù di evidenze più recenti e specifiche.

Allo stato attuale le nostre conoscenze sono "abbastanza" avanzate in merito ai meccanismi di **riduzione della qualità dell'osso**, presente nel diabete mellito sia di tipo 1 (DMT1) che di tipo 2 (DMT2), in entrambi i casi con un **rischio fratturativo maggiore** di quello atteso sulla base della densità minerale ossea (BMD) (1).

Relativamente meno noti sono, invece, i meccanismi fisio-patologici che determinano la **quantità** dell'osso nei pazienti diabetici (2). Rispetto alla popolazione non diabetica, la BMD è:

- **inferiore** nei pazienti con **DMT1**;
- **significativamente più alta** nei pazienti con **DMT2**.

Per cercare di spiegare questi dati, è stato chiamato in causa il ruolo dell'insulina, importante nel processo di differenziazione degli osteoblasti e nella loro stimolazione *in vitro* (3); si ritiene, infatti, che la riduzione della differenziazione e dell'attività osteoblastica, osservata nel DMT1, possa essere, almeno in parte, mediata dalla carenza di insulina. Al contrario, nel DMT2, ma anche nei soggetti obesi non diabetici, è stata dimostrata l'associazione dei livelli di insulina con la BMD, ipotizzando che l'iperinsulinemia possa spiegare, almeno in parte, l'aumentata BMD osservata in tali categorie. Sembrerebbe, dunque, che l'**insulina** agisca con **effetto anabolico sull'osso**, sebbene manchi tuttora una conferma derivante da studi di intervento (non è chiaro se la terapia insulinica intensiva possa aiutare a preservare la BMD nei pazienti con DMT1).

Il C-peptide, a lungo considerato "biologicamente inerte", ha effetti fisiologici potenzialmente importanti, legati in particolare all'attivazione della  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$  in varie tipologie cellulari (4). Il dato che alcune funzioni degli osteoblasti riguardanti la mineralizzazione ossea dipendano proprio dall'attività della pompa sodio-potassio, suggerisce un ruolo specifico di questa proteina nella riduzione della BMD.

Alcuni anni fa è stata evidenziata un'associazione positiva del C-peptide con la BMD, sia lombare che femorale nei pazienti con DMT1 e con la sola BMD femorale nei pazienti con DMT2, anche se questi dati non sono stati confermati sulla popolazione del NHANES.

È stato da poco pubblicato (5) uno studio italiano che ha indagato l'associazione fra C-peptide e BMD, valutata mediante DXA (Hologic) in 84 **donne non diabetiche in post-menopausa** (età media:  $53 \pm 6$  anni). Di esse oltre la metà sono risultate osteopeniche ( $n = 32$ ) o osteoporotiche ( $n = 12$ ). L'analisi multivariata ha mostrato come il C-peptide, ma non l'insulina, fosse correlato con la BMD lombare (espressa come T-score e Z-score) indipendentemente da "fattori confondenti" (insulina, glicemia, fumo, introito di calcio, attività fisica, familiarità, BMI), mentre non vi era invece correlazione con la BMD femorale: **le donne con C-peptide più basso mostravano la BMD lombare media più bassa**. Qualora questo dato fosse confermato, il C-peptide potrebbe configurarsi in futuro come un nuovo marcatore di ridotta BMD in donne non diabetiche in post-menopausa.

Pregi dello studio sono senz'altro l'accuratezza nella valutazione di aspetti quali la dieta (in particolare l'introito di calcio) e l'attività fisica, noti fattori confondenti, nonché l'analisi statistica eseguita.

Visto il carattere trasversale dello studio, questi dati, lungi dall'essere conclusivi e dal poter stabilire un nesso di causalità, possono suggerire diverse ipotesi. Per quanto relativi a una popolazione di sesso femminile e non diabetica, i risultati ripropongono quelli già ottenuti in pazienti con DMT1, suggerendo che l'associazione riscontrata fra C-peptide e BMD possa essere in qualche modo generalizzabile, perché potenzialmente legata a effetti specifici del C-peptide. Il fatto che il **risultato** principale sia **indipendente dai livelli di insulina, rinforza, infatti, l'ipotesi di un ruolo specifico e autonomo del C-peptide nella determinazione della BMD**. Tale ipotesi è in accordo con precedenti studi *in vitro*, che hanno sottolineato come non vi sia interazione sinergica fra C-peptide e insulina nell'attivazione della  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$  (4).

Al momento attuale sarebbe troppo ardito dire quale sia il "peso relativo" delle azioni indipendenti di insulina e C-peptide. Senz'altro studi come quello appena descritto hanno il merito di aggiungere nuovi dati per la comprensione di un quadro sicuramente complesso – quello della fragilità dell'osso nel diabete mellito – in cui entrano in gioco molteplici fattori.



**Fabio Vescini** ([vescini.fabio@aoud.sanita.fvg.it](mailto:vescini.fabio@aoud.sanita.fvg.it))

SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU S. Maria della Misericordia di Udine

### **Bibliografia**

1. Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. *Endocr J* [2015, 62: 299-308](#).
2. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* [2007, 18: 427-44](#).
3. Fulzele K, Clemens TL. Novel functions for insulin in bone. *Bone* [2012, 50: 452-6](#).
4. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [2000, 278: 759-68](#).
5. Montalcini T, Gallotti P, Coppola A, et al. Association between low C-peptide and low lumbar bone mineral density in postmenopausal women without diabetes. *Osteoporos Int* [2015, 26: 1639-46](#).
6. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Diabete e osteoporosi. [Endowiki](#).