

DENSITÀ MINERALE OSSEA E RISCHIO DI FRATTURA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La densità minerale ossea (BMD) rappresenta tradizionalmente uno dei principali determinanti del rischio di frattura: ossa più dense sono tipicamente considerate a minor rischio di frattura. Tuttavia questo principio è messo in discussione nel **paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 (DM2)**, che spesso **incorre in frattura nonostante una normale densità ossea**.

Uno studio recentemente pubblicato da Oei e collaboratori su *Diabetes Care* ha dimostrato che uno scarso compenso glicometabolico nel DM2 si associa ad un aumento del rischio di frattura, ad una maggiore BMD e ad un minor diametro ma maggiore spessore corticale del collo femorale. I 4135 partecipanti allo studio sono stati classificati in tre categorie: soggetti non diabetici (n = 3715), soggetti con diabete (n = 420) in adeguato compenso (HbA1c < 7.5%; n = 203) e scarsamente controllato (HbA1c ≥ 7.5%; n = 217). I pazienti diabetici in compenso inadeguato confrontati con i soggetti diabetici in buon compenso e con quelli non diabetici presentavano BMD (sia vertebrale che femorale) maggiore del 1.1-5.6%, collo femorale più sottile del 1.2-1.8% e spessore corticale maggiore del 4.6-5.6%. Nonostante la maggiore BMD, i diabetici scarsamente compensati avevano un rischio di frattura rispettivamente del 47% e del 62% maggiore rispetto ai diabetici compensati e ai non diabetici. Gli autori concludono ipotizzando che **la fragilità a carico di ossa con densità minerale maggiore nei pazienti con DM2 scarsamente controllato sia espressione di una geometria ossea meccanicamente sfavorevole**, esito dell'accumulo di microfratture e/o di una condizione di porosità corticale, che riflette alterati meccanismi di riparazione e di rimodellamento osseo.

I risultati ottenuti da Oei e collaboratori si aggiungono alla mole crescente di dati presenti in letteratura che configura il DM2 come un fattore di rischio per frattura indipendente dalla BMD, suggerendo la presenza nei soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico di alterazioni complesse del tessuto scheletrico.

È noto che l'esposizione a livelli glicemici elevati conduce all'accumulo a livello della matrice ossea organica di **advanced glycosilation end-products** (AGE), come la pentosidina. La formazione di cross-link tra AGE determina un osso qualitativamente inferiore, più fragile dal punto di vista meccanico, indipendentemente dalla BMD. Esistono poi evidenze che gli AGE riducano la neoformazione ossea tramite interferenza con l'attività osteoblastica. Inoltre **sclerostina**, molecola di derivazione osteocitaria che inibisce la via di segnale anabolica Wnt, risulta aumentata nel DM2. In aggiunta a ciò la **glicosuria** secondaria all'iperglicemia può determinare ipercalciuria, inducendo negativizzazione del bilancio calcico e perdita di massa ossea.

Potrebbe contribuire al maggiore rischio di frattura del paziente diabetico anche la **maggiore suscettibilità alle cadute**, alla quale concorrono vari fattori, quali la neuropatia periferica, la ridotta acuità visiva, l'ipotonia muscolare e gli episodi ipoglicemici. Un aumentato rischio di frattura nel DM2 è presente anche indipendentemente dalla frequenza di caduta.

Altre **complicanze croniche** del DM2 possono condizionare negativamente l'omeostasi scheletrica: la nefropatia per le alterazioni del metabolismo osseo secondarie all'insufficienza renale e la micro- e macro-angiopatia per l'ipossia secondaria alla riduzione del flusso ematico nel tessuto osseo.

Inoltre **farmaci ipoglicemizzanti** possono influenzare la qualità del tessuto osseo: l'uso dei tiazolidinedioni, agonisti del PPAR γ , è risultato associato a perdita di massa ossea e ad aumento del rischio di frattura. Più complesso invece l'effetto dell'insulina: se da un lato l'iperinsulinismo endogeno tipico delle fasi iniziali del DM2 potrebbe esercitare un effetto anabolico sul tessuto osseo, l'utilizzo dell'insulina in terapia è apparso invece associato ad un maggiore rischio fratturativo, molto probabilmente perché indice di uno stadio più grave di malattia e associato ad un aumentato rischio di caduta correlato all'ipoglicemia.

In aggiunta a quanto detto finora, sta emergendo sempre con più evidenza il ruolo nel tessuto scheletrico delle **adipochine**, fattori solubili rilasciati dagli adipociti del tessuto adiposo, che potrebbe contribuire ulteriormente a spiegare l'aumentato rischio di frattura presente nel DM2.

Un recente studio indica che il TBS (**Trabecular Bone Score**), un nuovo parametro quantitativo che misura le variazioni di intensità dei pixel nell'immagine densitometrica ottenuta con metodica DXA a livello della colonna lombare, correla con la micro-architettura ossea ed è in grado di predire le fratture da fragilità nel paziente diabetico, indipendentemente dalla BMD. Sono auspicabili ulteriori studi per l'acquisizione di strumenti adeguati per la determinazione del rischio di frattura nel paziente diabetico, specialmente in quelli con compenso glicometabolico inadeguato, nei quali l'insorgenza di una frattura può peggiorare una qualità di vita già potenzialmente compromessa dalle note complicanze croniche della patologia.

In **conclusione**, i dati presenti in letteratura suggeriscono che gli effetti negativi a livello osseo dell'iperglicemia cronica debbano essere aggiunti alle più note complicanze croniche del DM2 e che il raggiungimento di un **adeguato compenso glicometabolico nel paziente diabetico rappresenti la prima linea di intervento per prevenire la frattura**. Tuttavia l'utilizzo della BMD, tradizionale parametro per la definizione di osteoporosi, e dei più moderni algoritmi per la valutazione del rischio fratturativo, incluso il FRAX (*WHO fracture risk assessment tool*), possono risultare inadeguati per identificare i pazienti con DM2 a rischio di frattura.

Bibliografia essenziale

- Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* [2013 Jan 11 doi: 10.2337/dc12-1188](#).
- Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* [2012, 27: 2231-7](#).
- Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* [2007, 22: 1317-28](#).
- 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* [2013, 98: 602-9](#).
- * Bonadonna Stefania. La densitometria ossea. Endowiki
(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=303&Itemid=496&lang=it)