

INSULINO-RESISTENZA E RISCHIO DI FRATTURA

Negli ultimi anni numerosi studi hanno investigato le basi fisiopatologiche che sottendono la maggiore prevalenza di osteoporosi e fratture atraumatiche nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) rispetto alla popolazione generale sana. Molto meno numerosi sono, invece, i dati circa la possibile relazione tra insulino-resistenza e fragilità ossea in pazienti non diabetici.

Studi *in vitro* su colture cellulari dimostrano come gli osteoblasti esprimano recettori per l'insulina, che eserciterebbe un'azione trofica e stimolante la proliferazione e la differenziazione cellulare. Studi *in vivo* su topi suggeriscono che lo stato di insulino-resistenza sia associato a valori aumentati di densità minerale ossea (BMD) all'esame densitometrico (DXA). Tuttavia, non è chiaro se tale condizione riduca il rischio di frattura, considerando che i pazienti con DM2 hanno un aumentato rischio di frattura nonostante la più elevata BMD. È verosimile, pertanto, supporre che soggetti insulino-resistenti siano a maggiore rischio di sviluppare fratture da fragilità rispetto a soggetti fisiologicamente insulino-sensibili (1,2).

Recentemente è stato pubblicato uno **studio di coorte retrospettivo** (3) condotto sui dati raccolti dal 1997 con un **follow-up** di circa **15 anni** dall'*Health, Aging and Body Composition Study*, finalizzato all'analisi della relazione intercorrente tra insulino-resistenza e fragilità ossea. Il campione in esame era composto da **2.398 soggetti non diabetici** (53% donne, 38% afro-americani, età media 74 ± 3 anni). I parametri analizzati sono stati l'insulino-resistenza (calcolata mediante HOMA-Index, HI), la BMD (misurata mediante DXA del femore totale) e il riscontro radiologico di fratture da fragilità non vertebrali. Sono state escluse dall'analisi fratture traumatiche e quelle a carico di distretti ossei quali massiccio facciale, coste, sterno e dita di mani e piedi.

I risultati dello studio hanno mostrato che un maggior grado di insulino-resistenza, stratificato in quartili secondo livelli crescenti di HI, è correlato in modo statisticamente significativo alla BMD soltanto nelle analisi non corrette per possibili fattori confondenti. Dopo correzione di fattori quali BMI e assunzione di glucocorticoidi, infatti, tale differenza perde la significatività statistica. Parimenti, un maggior grado di insulino-resistenza risulta correlato in modo statisticamente significativo a un ridotto rischio di fratture da fragilità soltanto nelle analisi non corrette per possibili fattori confondenti. Tuttavia, dopo aggiustamento per BMD e BMI, il rischio di frattura risulta maggiore nei quartili più elevati di HI, ma in modo significativo solo nel terzo quartile.

Da questo studio si evince come **lo stato di insulino-resistenza non sembra correlato significativamente con un aumentato rischio fratturativo**. È verosimile che tale discrepanza rispetto ai dati disponibili in letteratura sulla popolazione diabetica sia riferibile allo stato euglicemico che caratterizza i pazienti affetti da insulino-resistenza in assenza in diabete. **L'iperglicemia rimane il principale fattore patogenetico alla base della fragilità ossea**, alterando la micro-struttura dell'osso per l'azione gluco-tossica sia sulle cellule osteoblastiche e osteoclastiche sia sulle proteine della matrice extra-cellulare (4).

Bibliografia

1. Thrailkill 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](#).
2. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest* [2014, 124: 1-13](#).
3. Napoli N, Conte C, Pedone C, et al. Effect of insulin resistance on BMD and fracture risk in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3303-10](#).
4. Carnevale E, Romagnoli L, D'Erasmus L, D'Erasmus E. Bone damage in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2014, 24: 1151-7](#).

