

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare
Dottorato di ricerca in Scienze Endocrinologiche:
Basi molecolari dell'azione ormonale - Ciclo XXIV
Coordinatore: Prof.ssa Lucia Frittitta

Dott.ssa Valentina Migliorino

RELAZIONE TRA DATI ULTRASONOGRAFICI OSSEI E CARATTERISTICHE
CLINICHE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1

TESI DI DOTTORATO

Tutor:
Chiar.mo Prof. Sebastiano Squatrito

Coordinatore:
Chiar.ma Prof.ssa Lucia Frittitta

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

INTRODUZIONE	3
<i>1. Relazione tra osteoporosi e diabete di tipo 2</i>	3
<i>2. Relazione tra osteoporosi e diabete di tipo 1</i>	8
<i>3. Ultrasonografia ossea</i>	10
PAZIENTI E METODI	16
RISULTATI	18
DISCUSSIONE	21
CONCLUSIONI	24
BIBLIOGRAFIA	25

INTRODUZIONE

1 *Relazione tra osteoporosi e diabete di tipo 2*

Il Diabete mellito e l'osteoporosi sono patologie a elevata prevalenza e di grande rilevanza sociale ed economica. Una loro maggiore diffusione nei prossimi anni è prevista da un lato per i mutamenti dello stile di vita alla base della crescente epidemia di diabete mellito di tipo 2 e dall'altro per l'allungamento dell'aspettativa di vita media che è per sé un fattore predisponente allo sviluppo di osteoporosi.

Nella pratica clinica il diabete non è ancora universalmente riconosciuto come fattore di rischio per fratture osteoporotiche nonostante numerose evidenze di una forte associazione esistente tra questa condizione e le fratture da fragilità⁽¹⁻⁴⁾.

Da qui l'importanza di pianificare interventi di prevenzione e trattamento dell'osteoporosi e delle sue complicanze, con riferimento alle fratture da fragilità nel paziente diabetico.

Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con diabete di tipo 1 presentano un aumentato rischio di fratture osteoporotiche e questa tendenza sembra confermata anche nei pazienti con diabete di tipo 2, specie se donne in età menopausale. Tuttavia la relazione tra diabete di tipo 2, osteoporosi e fratture è ancora dibattuta. Queste pazienti infatti presentano spesso un BMI (*Body Mass Index*) più

elevato rispetto alle non diabetiche che potrebbe tradursi in un effetto “protettivo” rispetto alla BMD (*Bone Mineral Density*)⁽⁵⁻⁸⁾; nonostante questi dati esiste un incremento paradossale del rischio di frattura del piede, della caviglia e del femore anche nelle pazienti con diabete di tipo 2 che può essere messo in relazione sia ad un maggiore rischio di cadute e sia ad alterazioni strutturali dell’osso⁽⁹⁾.

Come riportato dallo studio WHI-OS (*Women’s Health Study Observational Study*) è possibile che la BMD di queste pazienti sia in certa misura sovrastimata all’esame densitometrico a causa dell’elevato BMI, delle calcificazioni aortiche, degli osteofiti e degli estesi fenomeni artrosici comuni in queste pazienti. Inoltre la struttura dell’osso è più fragile dimostrando una minore resistenza per carichi minori⁽⁹⁾. Dati aggiuntivi potrebbero derivare dall’utilizzo dell’ultrasonografia ossea che fornisce dati qualitativi sulla microarchitettura e sul modulo elastico dell’osso piuttosto che sulla sua densità.

Tra i meccanismi in grado di determinare fratture osteoporotiche nel paziente diabetico, come esposto in seguito, molti sono da ascrivere alle comorbidità del diabete ma anche ad effetti fisiopatologici diretti dell’iperglicemia sulla qualità e sul metabolismo osseo.

Da stime recenti la prevalenza del diabete nella popolazione italiana con più di 40 anni è del 5-6%; d'altro canto l'osteoporosi è una malattia di rilevanza sociale per la sua elevata prevalenza che interessa oggi almeno 3,5 milioni di donne in Italia; inoltre nella popolazione con età superiore ai 50 anni la frattura di femore si verifica con un'incidenza di almeno 55000 unità/anno; queste pazienti, particolarmente se diabetiche, hanno tassi di mortalità del 15-30% nel primo anno dall'evento fratturativo, oltre ai dati allarmanti sulla importante riduzione dell'autosufficienza che interessa la metà delle donne con frattura di femore e sulla necessità di istituzionalizzazione⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Numerosi studi hanno dimostrato un aumentato rischio di fratture da fragilità nelle pazienti con diabete di tipo 2, anche in presenza di aumentata BMD, misurata con metodica DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*) e tale associazione si osserva indipendentemente dalla coesistenza di complicanze come la neuropatia o la retinopatia, in grado di aumentare il rischio di caduta; ciò va a sostegno della tesi di un'alterazione della struttura dell'osso che non sia spiegata dalla semplice riduzione della BMD^(13,14). In particolare lo studio SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) condotto su donne con oltre 65 anni di età con diabete di tipo 2 ha messo in evidenza un rischio relativo doppio di frattura

di piede e di omero prossimale anche in presenza di un aumento della BMD^(1,15).

Il WHI-OS condotto su oltre 90 mila donne diabetiche in post-menopausa per oltre 7 anni ha riportato un aumento del rischio di frattura del 20% (RR 1,20) ed in particolare un aumentato rischio del 46% di andare incontro rispettivamente a frattura di pelvi e femore e del 30% di fratture di piede e colonna⁽⁹⁾.

Come sopra accennato, l'aumentato rischio di frattura nel diabete tipo 2 può riconoscere diversi meccanismi come la riduzione del visus associata a retinopatia, la presenza di ipotensione ortostatica come può verificarsi nella neuropatia autonoma, il verificarsi di crisi ipoglicemiche e la neuropatia periferica^(15,16). Inoltre nel caso di pazienti in trattamento con tiazolidinedioni è stato dimostrato un aumentata incidenza di fratture, in relazione all'interazione di questa classe di farmaci con l'isoforma PPAR γ 2 del recettore nucleare, coinvolta nella differenziazione di adipociti e di osteoblasti da una comune cellula progenitrice⁽¹⁷⁾.

Il *Prospective Study of Diabetes and Risk of hip fracture* dopo oltre 20 anni di *follow-up* ha dimostrato che l'incidenza di fratture femorali era più elevate nelle pazienti con diabete di tipo 2 insulino-trattate; probabilmente il trattamento insulinico può esprimere in queste pazienti una maggiore

durata e gravità della malattia, infatti la durata del diabete correlava con la maggiore incidenza di fratture femorali confermando i risultati ottenuti da altri studi⁽¹⁸⁾.

L'ipercalciuria è stata osservata in pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 in relazione a più elevati livelli di emoglobina glicosilata⁽¹⁹⁾; inoltre ridotti livelli di osteocalcina, marcatore di neoformazione ossea, sono stati riscontrati in presenza di iperglicemia sia in vitro che in vivo⁽²⁰⁾.

Anche alterazioni del metabolismo della vitamina D sembrano essere coinvolte tra i meccanismi favorenti l'insorgenza di fratture nel paziente diabetico, in associazione ad un moderato incremento dei livelli di paratormone (PTH)⁽²¹⁾.

Le alterazioni della struttura dell'osso anche in presenza di una sua normale densità sono inoltre conseguenti alla sarcopenia presente spesso in questi pazienti e associata soprattutto all'età e alla presenza di neuropatia periferica; questa condizione è in grado di determinare una riduzione della robustezza dell'osso oltre che un aumentato rischio di cadute. Elevati livelli di alcune citochine come il TNF α sembrano associati a sarcopenia e a fenomeni di apoptosi delle cellule muscolari scheletriche⁽²²⁾.

Anche i prodotti terminali di glicosilazione avanzata (AGEs) sembrano stimolare la produzione di IL-6 inibendo la

differenziazione degli osteoblasti e aumentando l'attività osteoclastica. Gli AGEs sono stati associati ad una minore resistenza della resistenza ossea a livello femorale in studi condotti su cadavere⁽²³⁾.

Questi e numerosi altri fattori sembrano dare sostegno alla tesi di una forte relazione esistente tra diabete mellito di tipo 2 e aumentato rischio di fratture osteoporotiche anche in presenza di valori normali o aumentati di BMD al dato densitometrico; tale relazione è sia di tipo epidemiologico che di tipo fisiopatologico, suggerendo l'importanza di una valutazione precoce nella paziente diabetica, specie se in menopausa, del rischio di frattura.

2 Relazione tra osteoporosi e diabete di tipo 1

Il Diabete di tipo 1 è una malattia autoimmune determinata dalla perdita della produzione pancreatica di insulina da parte delle cellule beta che esordisce generalmente in età pediatrica-giovanile ed è associata ad aumentato rischio di complicanze che includono la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia ed eventi cardiovascolari. Gli adulti con diabete di tipo 1 hanno una densità minerale ossea (BMD) diminuita se comparata con soggetti sani⁽²⁴⁻²⁶⁾; infatti l'osteoporosi è il più importante disturbo del metabolismo osseo nei soggetti diabetici. In molti studi il diabete di tipo 1 è associato con

una BMD inferiore del 10% circa rispetto a soggetti adulti sani⁽²⁴⁻³²⁾. I pazienti diabetici hanno un elevato rischio di sviluppare osteoporosi e le sue complicanze incluse le fratture femorali.

Recenti studi hanno dimostrato che il diabete è associato ad alterazioni della qualità dell'osso nei bambini e negli adolescenti. Pazienti in età pre-puberale e peri-puberale con diabete di tipo 1 (età inferiore a 15 anni) hanno un decremento della massa ossea riscontrato sia mediante DEXA sia mediante ultrasonografia^(25,35). Questi dati suggeriscono che questi effetti avversi colpiscono la qualità dell'osso precocemente dopo l'insorgenza di diabete. Conoscendo la storia naturale dei cambiamenti della BMD in giovani adulti con diabete di tipo 1 potrebbe essere chiarito come progredisce la malattia e mettere in atto procedure diagnostiche di *screening* e di prevenzione della perdita ossea ed eventualmente di fratture da fragilità.

Un recente studio ha dimostrato che donne in età premenopausale (tra i 20 e i 35 anni) con diabete di tipo 1 hanno una BMD ridotta a livello del collo del femore e a livello vertebrale rispetto a soggetti controllo (non diabetici); nello stesso studio tale differenza non appariva correlata alla durata del diabete né al controllo metabolico della malattia⁽²⁴⁾. Pochi studi longitudinali hanno seguito le giovani

donne nel tempo per verificare quali fattori giocano un ruolo importante nella riduzione della BMD in queste pazienti.

L'impatto della menopausa sull'osteoporosi nel diabetico di tipo 1 non è ben stabilito. *Il Nord- Trodelag Health Survey* e il *Iowa Women's Health Survey* hanno riscontrato rispettivamente un incremento del rischio relativo di 7 e di 12 volte di frattura del collo femorale in donne con diabete di tipo 1 in età menopausale^(3, 36).

Infine esistono evidenze del legame esistente tra complicanze microangiopatiche e osteoporosi. Indagini periferiche dell'osso come l'ultrasonografia (maggiormente al calcagno) potrebbero essere influenzate dalle alterazioni vascolari periferiche e dalla neuropatia. Inoltre, anche varianti genetiche del recettore della vitamina D⁽³⁷⁾ e del collagene tipo 1 α -1 sembrano essere associate ad una più bassa BMD in pazienti con diabete di tipo 1⁽³²⁾.

3 *Ultrasonografia ossea*

L'ultrasonografia ossea (QUS) è stata introdotta da oltre un decennio come procedimento utile per lo studio del tessuto osseo e delle sue caratteristiche. Molti studi hanno dimostrato la sua validità in ambito clinico come ausilio nella diagnosi di osteoporosi⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. L'interesse verso questa metodica si fonda da un lato sui suoi indiscutibili vantaggi, anche rispetto alla

convenzionale metodica di assorbimetria a raggi-X (DXA), come la semplicità di esecuzione, la trasportabilità del macchinario, il costo relativamente basso, l'assenza di radiazioni ionizzanti, che la rendono ben tollerata dai pazienti; dall'altro, dalle informazioni, che da questa tecnica derivano, sulla struttura dell'osso, come la distribuzione della matrice ossea e la resistenza in funzione dell'orientamento trabecolare.

È uno strumento utile ed efficace, facilmente sfruttabile in vari settori clinici, per l'analisi del tessuto osseo nelle patologie a carico del metabolismo osseo minerale (osteoporosi, demineralizzazione iatrogena, insufficienza renale, iperparatiroidismo, artrite reumatoide, vasculite, disordini della crescita, sindrome di Turner, disordini del malassorbimento, disfunzioni neurosecretorie, monitoraggio delle terapie), valido soprattutto ai fini dell'identificazione dei soggetti ad elevato rischio di frattura osteoporotica.

Gli ultrasuoni sono delle vibrazioni acustiche con frequenza superiori ai 20.000 Hz che l'orecchio umano non riesce a percepire, la soglia udibile infatti è compresa tra i 20 Hz e i 20 kHz . Più precisamente, le frequenze utilizzate nella QUS sono comprese tra 200 khz e 1,5 MHz. L'ultrasonografia si fonda sulla trasmissione, in senso longitudinale o trasversale,

delle onde attraverso il tessuto osseo interposto tra particolari sonde che inviano e ricevono l'impulso.

L'onda sollecita l'osso determinando al suo interno un'oscillazione delle particelle che lo costituiscono; tale oscillazione si propaga grazie alle forze elastiche che agiscono ogni qualvolta avviene un'alterazione dell'equilibrio, dalle molecole più superficiali a quelle più interne modificando gradualmente le sue caratteristiche in base alla disomogeneità e alle qualità dell'osso coinvolto.

I parametri che inizialmente venivano presi in considerazione per lo studio del tessuto osseo erano due :

- la SOS (*Speed of Sound*), o velocità di propagazione;
- la BUA (*Broadband Ultrasound Attenuation*), o attenuazione dell'onda.

Successivamente sono stati elaborati altri criteri più complessi e utili ai fini dell'identificazione dei soggetti con una minore densità ossea : AD-SoS (*Amplitude Dependent Speed of sound*), misurata in m/sec, che è la velocità del segnale ultrasonoro attraverso l'osso e che sembra essere strettamente dipendente dalla massa, densità e spessore osseo; Stiffness e QUI (*Quantitative Ultrasound Index*), cioè combinazioni di SOS e BUA che indicano un valore di rischio di frattura e che sono paragonabili alla BMD (*Bone Mineral Density*) misurata attraverso l'assorbimetria a raggi X.

Le sedi che vengono normalmente indagate con la QUS sono: falangi, metacarpo, omero, tibia, calcagno, radio. Le falangi rimangono tuttavia tra i siti scheletrici più frequentemente analizzati; a questo livello infatti il *turnover* osseo è elevato, quindi risultano essere notevolmente sensibili ai cambiamenti del metabolismo osseo, siano essi fisiologici (per esempio invecchiamento) che patologici (per esempio endocrinopatie). L'ultrasonografia ossea delle falangi si esegue attraverso la trasmissione di ultrasuoni a livello delle falangi prossimali, più precisamente a livello metafisario, dove è presente sia osso trabecolare che osso corticale, applicando la sonda sulle facce laterali delle dita della mano non dominante. Ad ogni sessione di misurazione, i valori di riferimento della velocità del segnale nel tessuto molle del paziente sono stabiliti attraverso la misurazione con la sonda del tessuto della mano che si trova tra il pollice e le altre dita. Si procede poi con il rilevamento dei dati che riguardano la prima falange delle successive quattro dita. In età neonatale e nei bambini con età inferiore ai 3 anni, data l'eccessiva ampiezza del diametro della sonda che non permetterebbe un corretto svolgimento dell'esame, si usa valutare la velocità di trasmissione a livello della parte distale dall'omero, in prossimità dei condili, una sede, quindi, facilmente accessibile.

I dati raccolti durante l'esame, sono automaticamente riportati su un computer non appena la sonda interagisce con le falangi. Ciò permette di raccogliere un gran numero di dati, di renderne agevole la trasmissione e l'archiviazione, e di poter valutare facilmente anche misurazioni precedenti.

Un importante lavoro sull'ultrasonografia ossea della falange è rappresentato dallo studio PhoOS (*Phalangeal Osteosonogrammetry Study: Age-Related changes, diagnostic sensitivity and Discrimination Power*), che, utilizzando un database di oltre 10.000 soggetti di sesso femminile, oltre che dimostrare l'elevata capacità nella discriminazione di soggetti con frattura dell'anca o del femore, ha permesso una valutazione completa dell'andamento, nel corso della vita, dei parametri di AD-SoS (Fig. 1) e la determinazione di un nuovo parametro: la UBPI (*Ultrasound Bone profile index*) che, basandosi infatti su un ampio database di misure, rappresenta un valore utile per la determinazione delle probabilità di andare incontro ad una frattura osteoporotica⁽⁴¹⁾. L'UBPI è correlato alle caratteristiche strutturali ed elastiche dell'osso ed ha un valore che varia da 0 (nel soggetto osteoporotico) a 1 (nel soggetto normale).

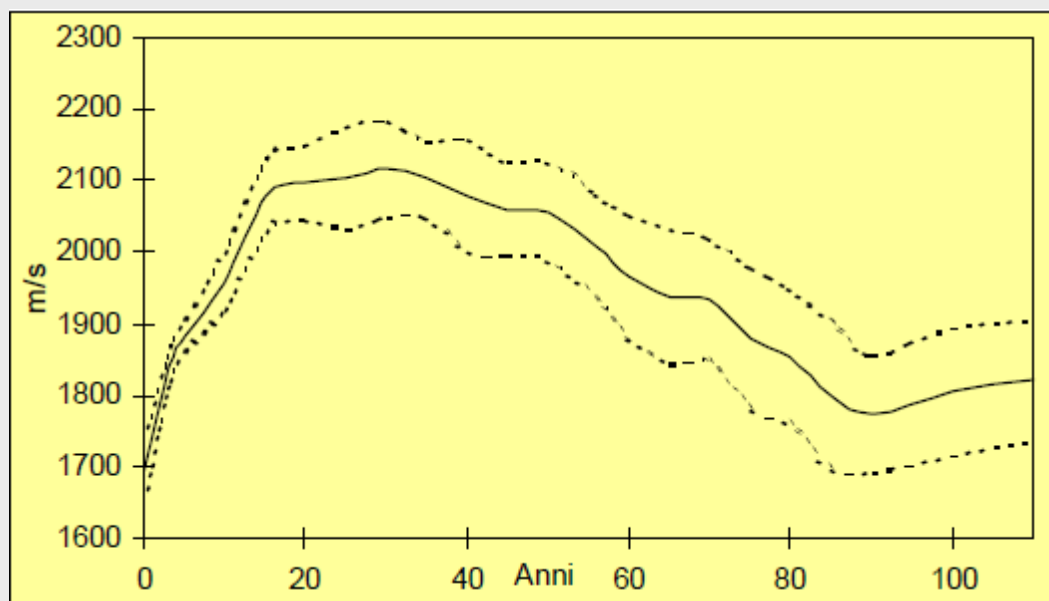


Fig. 1: *Curva della variazione dell'AD-SoS dell'arco della vita nel sesso femminile.*

In base ai criteri stabiliti dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) per determinare i valori soglia diagnostici per osteoporosi utilizzate dalla DXA, sono stati fissati anche i valori diagnostici per l'osteosonogrammetria per AD-SoS (T-score -3.2 SD) e per UBPI (-3.14 SD) come schematizzato nella Tabella 1.

Il T-score è il valore che indica lo scostamento in deviazioni standard rispetto ai valori medi di BMD riscontrati nella popolazione al picco di massa ossea. Se si confronta il soggetto con la popolazione di riferimento dello stesso sesso e della stessa età, si ottiene lo Z-score, valore utilizzato soprattutto in età pediatrica o nei soggetti con età superiore agli 80 anni.

<u>NORMALE</u>	AD-SoS T-score > -1 DS UBPI T-Sscore >-1 DS
<u>OSTEOPENIA</u>	-3.2 DS < AD-SoS T-score ≤ 1 -3.14 DS < UBPI T-Sscore ≤ 1
<u>OSTEOPOROSI</u>	AD-SoS T-score < -3.2 DS UBPI T-Sscore < -3.14 DS

Tab.1: *Soglie Diagnostiche del T-Score nella QUS*

PAZIENTI E METODI

Abbiamo valutato 22 pazienti, tutte di sesso femminile affette da diabete mellito di tipo 1. L'età media delle pazienti al momento dello studio era compresa tra i 19 e i 37 anni (media 26,9); tutte afferivano al Centro Antidiabetico della Divisione di Endocrinologia dell'Ospedale Garibaldi Nesima di Catania.

Abbiamo valutato per ciascuna paziente il fabbisogno insulinico pro/Kg rispettivamente nell'ultimo anno e nei 5 anni precedenti lo studio. Per ciascuna di esse inoltre è stata considerata la glicemia basale e la glicemia post-prandiale nonché i valori di emoglobina glicosilata ottenuti mediante

dosaggio in HPLC al momento dello studio ed i suoi valori medi nei 5 anni precedenti.

E' stato eseguito uno *screening* delle complicanze del diabete mellito mediante esecuzione di ecocolor-doppler dei tronchi epiaortici e degli arti inferiori, valutazione cardiologica mediante esame elettrocardiografico ed ecocardiografico, dosaggio della microalbuminuria, esame del fondo dell'occhio per la valutazione della presenza di retinopatia e valutazione clinica della neuropatia periferica.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad indagine ultrasonografica delle falangi mediante DBM *Sonic Bone Profiler* – IGEA al fine di ottenere per ciascuna di esse i valori di AD-Sos (m/s), T-score e Z-score.

Criteri di esclusione dallo studio sono state malattie endocrine (per esempio, ipertiroidismo, ipogonadismo o sindrome di Cushing) e terapie farmacologiche (con cortisonici, levo-tiroxina a dosaggi soppressivi, ecc.) in grado di determinare riduzione della densità minerale ossea nonché una già accertata diagnosi di osteoporosi mediante DEXA.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante SPSS 13.0 *for Windows* con l'analisi della varianza.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche delle pazienti arruolate nello studio sono schematizzate nella Tabella 2.

Le pazienti con durata di malattia inferiore ai 10 anni erano il 22,7% (5/22) e quelle con durata di malattia superiore ai 10 anni erano il 77,3% (17/22).

Le pazienti non fumatrici erano l'81,8% (18/22) del totale mentre quelle con abitudine all'uso di tabacco (media 15 sigarette al giorno) erano il 18,2% (4/22).

Le pazienti che all'anamnesi alimentare riferivano un normale apporto di calcio con la dieta erano l'81,8% (18/22) mentre quelle il cui apporto di calcio veniva ritenuto insufficiente erano il 18,2% (4/22).

Il 90,9% (20/22) delle pazienti non presentava segni di nefropatia mantenendo valori negativi di microalbuminuria mentre il 9% (2/22) aveva valori di microalbuminuria positivi.

L'esame del fondo oculare ha messo in evidenza un reperto di normalità nel 77,3% (17/22) delle pazienti, la presenza di retinopatia non proliferante nel 9% (2/22) dei casi di retinopatia proliferante nel 4,5% (1/22) dei casi e di edema maculare nel restante 9% (2/22).

L'esame ecocolor-doppler eseguito su ciascuna paziente ha dato riscontro di un reperto normale nel 90,9% (20/22) delle pazienti e di ispessimento medio intimale ($IMT > 0,9$ mm) nel 9,1% (2/22) delle pazienti.

Segni clinici di neuropatia periferica erano assenti nel 95,4% (21/22) delle pazienti e presenti nel restante 4,5% (1/22).

La maggior parte delle pazienti e cioè l'81,8% (18/22) non riferiva familiarità per osteoporosi mentre il 18,2% (4/22) aveva un familiare con storia clinica di fratture da fragilità.

Infine la totalità delle pazienti non presentava segni clinici e strumentali (mediante esame elettrocardiografico ed ecocardiografico) di cardiopatia.

Una suddivisione in base alle caratteristiche esaminate è schematizzata nella Tabella 3.

L'analisi statistica dei dati ottenuti per durata di malattia ha evidenziato che le pazienti con durata di malattia superiore ai 10 anni differivano in modo significativo ($p = 0,013$) per valori di T-score e per valori di Z-score ($p = 0,049$) con una correlazione inversa questo stesso dato tuttavia non è stato ottenuto in relazione all' Ad-Sos.

Le altre caratteristiche analizzate mostravano una differenza non significativa ($p > 0,05$).

Abbiamo successivamente analizzato le caratteristiche delle pazienti suddividendole in base al valore di T-score ottenuto:

le pazienti con T-score inferiore a -1 erano il 36,4% (8/22) le pazienti con T-score superiore a -1 erano il 63,6% (14/22).

L'analisi statistica per valori di T-score ha evidenziato differenze statisticamente significative per: fabbisogno insulinico medio nei 5 anni precedenti lo studio ($p= 0,002$) e per fabbisogno insulinico nell'ultimo anno ($p= 0,001$): infatti le pazienti con un maggiore fabbisogno insulinico mostravano valori di T-score più elevati.

Le altre caratteristiche non mostravano correlazioni statisticamente significative ($p> 0,05$).

	Valore Massimo	Valore Minimo	Media ± Deviazione Standard
Età al controllo	37	19	26,9± 4,7
Peso (Kg)	80	44	60,3± 8,7
BMI	28,5	19,1	22,6± 2,9
Durata diabete (anni)	32	1	16,1± 8,3
AD-Sos (m/s)	2221	1910	2088,05± 58,2
T-score	1,39	-3,06	- 0,5± 0,8
Z-score	1,46	-3,03	-0,44± 0,9
UI/Kg (media 5 anni)	1,28	0,39	0,72± 0,2
UI/Kg (anno corrente)	1,41	0,33	0,74± 0,3
HbA1c (media 5 anni)	10	7	7,41± 1,8
HbA1c (anno corrente)	10,5	5,1	7,8± 1,0
Glicemia basale (mg/dl)	228	64	135,7± 35,5
Glicemia post-prandiale	233	60	140,7± 43,7

Tabella 2: *Principali caratteristiche delle pazienti*

Durata malattia (<10 anni vs >10 anni)	22,7% (5/22)	77,3% (17/22)
Fumo (fumatrici vs non fumatrici)	81,8% (18/22)	18,2% (4/22)
Introito calcico (normale vs insufficiente)	81,8% (18,22)	18,2% (4/22)
Nefropatia (assente vs presente)	90,9% (20/22)	9,1% (2/22)
IMT (assente vs presente)	90,9% (20/22)	9,1% (2/22)
Neuropatia (assente vs presente)	95,4% (21/22)	4,5% (1/22)
Familiarità per osteoporosi (assente vs presente)	81,8% (18/22)	18,2% (4/22)

Tabella 3: *Suddivisione delle pazienti per ciascuna caratteristica esaminata*

DISCUSSIONE

Numerosi dati di letteratura hanno documentato una riduzione della BMD in pazienti con diabete di tipo 1⁽²⁴⁻³²⁾

Non è ancora chiaro se questo possa essere tradotto in una maggiore incidenza di fratture da fragilità. I risultati di uno studio norvegese, il *Nord-Trondelag Health Survey* hanno rilevato un rischio relativo di 6,9 di incorrere in una frattura di femore in donne affette da diabete di tipo 1 rispetto a donne non diabetiche⁽³⁾.

Nel nostro studio, in accordo con i principali studi pubblicati, abbiamo rilevato una correlazione statisticamente significativa tra durata di malattia (in particolare tra le pazienti con

durata di malattia superiore ai 10 anni versus le pazienti con durata di malattia inferiore ai 10 anni) e ridotti livelli di T-score e Z-score.

I meccanismi fisiopatologici alla base della perdita ossea nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono stati ancora chiariti sebbene diverse teorie esistano attualmente sulla base di modelli sperimentali cellulari ed animali.

Potenziati fattori patogenetici implicati nel danno osseo associato al diabete di tipo 1 includono l'iperglicemia⁽⁴²⁾, i processi infiammatori associati all'autoimmunità⁽⁴³⁾, l'ipoinsulinemia e l'ipoamulinemia⁽⁴⁴⁾, un deficit di fattori di crescita insulino-simili⁽⁴⁵⁾ e di vitamina D⁽⁴⁶⁾ e la glicosilazione non enzimatica del collagene di tipo 1⁽⁴⁷⁾.

La perdita di massa ossea sembra maggiormente correlata alla durata di malattia e particolarmente all'esordio della stessa ad un'età in cui, come è noto, non è stato ancora raggiunto il picco di massa ossea⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾; in altri studi sono soprattutto la coesistenza di complicanze croniche e specialmente la nefropatia⁽⁵¹⁾ e la neuropatia periferica⁽⁵²⁾ ad avere una correlazione con una riduzione della BMD. Nel nostro studio non abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di complicanze croniche del diabete ed una riduzione di T-score e di Z-score

né con l'Ad-Sos; questo verosimilmente per le dimensioni ridotte del campione studiato.

Inoltre suddividendo le pazienti in base ai valori di T-score, abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di T-score e il fabbisogno insulinico medio dei pazienti sia nell'ultimo anno che nei 5 anni precedenti lo studio.

È verosimile ritenere che questo ultimo dato sia espressione degli effetti anabolici dell'insulina dal momento che il campione era abbastanza omogeneo per livelli di emoglobina glicosilata e di compenso glicemico; pertanto il maggiore fabbisogno insulinico non era espressione, come in altri studi, di una maggiore durata e gravità della malattia.

La presenza di recettori per l'insulina è stata dimostrata sugli osteoblasti. Inoltre il segnale insulinico sull'osso è implicato nell'omeostasi glicemica tramite un aumento dell'osteocalcina ed un meccanismo di *feed-back* positivo: infatti l'insulina favorisce la produzione di osteocalcina che a sua volta favorisce sintesi e secrezione di insulina come potrebbe avvenire nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e in fasi molto precoci anche nei diabetici di tipo 1^(53,54).

CONCLUSIONI

Il diabete mellito di tipo 1 è associato ad una riduzione della densità minerale ossea e questo dato appare correlato alla durata di malattia nel nostro ed in numerosi studi sebbene i meccanismi sottostanti a tale associazione non siano definitivamente chiariti.

Verosimilmente l'osteoporosi nel diabete mellito è una malattia multifattoriale per cui la correlazione tra densità minerale ossea e fattori di rischio resta per ora di difficile interpretazione.

Tuttavia la possibilità di eseguire un test diagnostico di basso costo e privo di rischi come l'ultrasonografia ossea permette un approccio utile anche nel paziente diabetico anche se giovane ed eventualmente un *follow-up* a lungo termine che possa mettere in atto misure di prevenzione per le fratture da fragilità.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC: Predictors of ankle and foot fractures in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group: *J Bone Miner Res* 11: 1347-1355, 1996.
- 2 Kelsey J, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings ST: Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 135: 477-489, 1992.
- 3 Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH: Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 42: 920-925, 1999.
- 4 Meyer HE, Tverdal A, Falch JA: Risk factors for hip fracture in middle-age Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 137: 1203-1211, 1993.
- 5 Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Cummings SR: Factors associated with appendicular bone mass in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118: 657-665, 1993.

- 6 Johnston CC Jr, Hui SL, Longcope C: Bone mass and sex steroid concentrations in postmenopausal Caucasian diabetics. *Metabolism* 34: 544-550, 1985.
- 7 Weinstock RS, Goland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP: Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 4: 97-101, 1989.
- 8 Barrett-Connor E, Holbrook TL: Sex differences in osteoporosis in older adults with non insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA* 268: 3333-3337, 1992.
- 9 Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL: Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3404-3410, 2006.
- 10 Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell J, Petterson C, De Laet C, Jonsson B: Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15: 38-42, 2004
- 11 Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ: Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 12: 1042-1049, 2001.

- 12 Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW: Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-day mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 20: 494-500, 2005.
- 13 Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E: Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 196-204, 2004.
- 14 Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ: Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24: 1198-1203, 2001
- 15 Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS, Hartwell D, Ditzel J, Rodbro P, Christiansen C: Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabetes complications* 4: 145-149, 1990.
- 16 Nelson DA, Jacobson SJ: Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 86: 29-31, 2001.
- 17 Janghorbani M, Feskanich D, Willett W, Hu F: Prospective Study of Diabetes and Risk of Hip Fracture: The Nurse's Health Study. *Diabetes Care* 29: 1573-1578, 2006.

- 18 Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, Pak CY: The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 9: 329-335, 1978.
- 19 Habib Z, Havstad S, Wells K, Divine G, Pladevall M: Thiazolidinediones use and the Longitudinal Risk of Fractures in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 592-600, 2010.
- 20 Lee N: An evolving integrative physiology: skeleton and Energy metabolism. *BMB Reports* 43(9): 579-583, 2010.
- 21 Frazer T, White N, Hough S, Santiago J, Mc Gee B, Bryce G, Mallon J, Avioli L: Alterations in vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 1154-1159, 1981.
- 22 Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R: Mechanism of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 683-690, 2010.
- 23 Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM: Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 31: 1-7, 2002.
- 24 Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ: Alterations in bone characteristics associated with

- glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 144: 56-62, 2004.
- 25 Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T: Does low bone mineral density start in post teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 26: 2365-2369, 2003.
- 26 Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T: Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 1196-1200, 1999.
- 27 Strotmeyer E, Cauley J, Orchard T, Steenkiste A, Dorman J: Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care* 29: 306-311, 2006
- 28 Buysschaert M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, De Coster O, magnan A, Donekier J: Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 18: 32-37, 1992.
- 29 Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P: Whole body composition and regional bone mass in women with insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 41: 289-293, 1994.

- 30 Forst T, Pfutzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, Andreas J, Bockisch A, Beyer J: Peripheral osteopenia in adult patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Med* 12: 874-879, 1995.
- 31 Miazgowski T, czekalski S: A 2 years follow up study on mineral density and marker of bone turnover in patients with long standing insulin dependent diabetes mellitus. *Osteopor Int* 8: 399-403, 1998.
- 32 Hampson G, Evans C, Petitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH: Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: 1314-1320, 1998.
- 33 Mastrandrea L, Wactawski-Wende J, Donahue R, Hovey K, Clark A, Quattrin T: Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 31: 1729-1735, 2008.
- 34 Gunezler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR: Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 14: 525-528, 2001.
- 35 Valerio G, Del Puente A, Buono P, Esposito A, Zanatta M, Mozzillo E, Moretto E, mastidoro L, Franzese A:

- Quantitative ultrasound of proximal phalanxes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 64: 161-166, 2004.
- 36 Nicodemus K, Folsom AR: Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 24: 1192-1197, 2001.
- 37 Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeno GA, Brandao C, Ramalho AC, Kasamatsu TS, Kunii I, Hayashi LF, Dib SA, Vieira J: Vitamin D receptor gene polymorphism: correlation with bone mineral density in a Brazilian population with insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 8: 204-210, 1998.
- 38 Krieg M, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer D, Del Rio Barquero L, Kaufman S, Lorenc R, Miller P, Olzynski W, Poiana C, Schott A, Lewiecki E, Hans S: Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD official positions *Journal of Clinical Densitometry* 11: 163-187, 2008.
- 39 Krieg M, Cornuz K, Ruffieux C, Sandini L, Buche D, Hartl F, Hauselmann HJ, Kraenzlin M, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer K, Burkhardt P: Comparison of three bone ultrasound for the discrimination of subjects with

and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 18: 1261-1266, 2003.

40 Dobnig H, Piswanger-Solkner J, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Riedmuller G, Brueck C, Fahrleitner-Pammer A: Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1678-1686, 2007.

41 Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Dubuoef F, Gambacciani M, Gonnelli S, gluer CC, Hans D, Joly J, Reginster J, De Terlizzi F, Cadossi R: Phalangeal osteosonometry study: age related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. The Phalangeal Osteosonometry Study Group. *J Bone Miner Res* 15: 1603-1614, 2000.

42 Botolin S, Mc Cabe LR: Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non osmotic pathways. *J Cell Biochem* 99: 411-424, 2006.

43 Coe LM, Irwin R, Lippner D, Mc Cabe LR: The bone marrow microenvironments contributes to type 1 diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol* 226: 477-483, 2011.

- 44 Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H: Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 22: 1317-1328, 2007.
- 45 Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, Murray MA: IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res* 23: 1884-1891, 2008.
- 46 Littorin B, Blom P, Scholin A: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 49: 2847-2852, 2006.
- 47 Saito M, Marumo K,: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21: 195-214, 2010.
- 48 Camurdan MO, Ciaz P, Bideci A, Demirel F: Role of hemoglobin A (1c), duration and puberty on bone mineral density in diabetic children. *Pediatr Int* 49: 645-651, 2007.
- 49 Valerio G, Del Puente A, Esposito-Del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A: The lumbar bone

mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 58: 266-272, 2002.

50 Rozadilla A, Nolla JM, Montana E: Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone spine* 67: 215-218, 2000

51 Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P: Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 14: 1038-1043, 1997.

52 Rix M, Andreassen H, Eskildsen P: Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 827-831, 1999.

53 Wolff G: Energy regulation by the skeleton. *Nutrition Reviews* 66(4): 229-233, 2008.

54 Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, De Pinho R, Teti A, Ducy P, Karsenty G: Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 142: 296-308, 2010.