



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di Ricerca in
“Scienze Endocrinologiche Metaboliche ed Andrologiche”
Coordinatore: Prof. Andrea Lenzi

*“Diabete ed Osso: Studio osservazionale
in una popolazione di pazienti affetti da
diabete tipo 2”*

Dottoranda

Relatore

Dott.ssa Daniela Pace

Prof.ssa Susanna Morano

Anno Accademico 2011-2012

*Descrivere il passato,
comprendere il presente,
prevedere il futuro,
QUESTO
...è il compito della Medicina
(Ippocrate)*

INDICE

Introduzione

Riassunto

CAPITOLO 1

Osteoporosi: aspetti epidemiologici e clinici

- | | | |
|-------------------|---|------------------|
| <i>1.1</i> | <i>Epidemiologia, fisiopatologia e fattori
di rischio dell'osteoporosi</i> | <i>10</i> |
| <i>1.2</i> | <i>Diagnostica biumorale e strumentale</i> | <i>19</i> |
| <i>1.3</i> | <i>Algoritmi per la predizione del rischio fratturativo</i> | <i>25</i> |
| <i>1.4</i> | <i>Terapia farmacologica, chirurgica e riabilitativa</i> | <i>29</i> |

CAPITOLO 2

Diabete e osteoporosi

- | | | |
|-------------------|--|------------------|
| <i>2.1</i> | <i>Meccanismi patogenetici della osteopatia diabetica</i> | <i>45</i> |
|-------------------|--|------------------|

2.2	<i>Diabete mellito tipo 1 ed osteoporosi</i>	47
2.3	<i>Diabete mellito tipo 2 ed osteoporosi</i>	48
	SCOPO DELLO STUDIO	53
	PAZIENTI E METODI	55
	<ul style="list-style-type: none">• Disegno dello studio• Valutazione statistica dei dati	
	RISULTATI	61
	DISCUSSIONI E CONCLUSIONI	72
	Bibliografia	

Introduzione

Il diabete mellito e l'osteoporosi sono entrambe patologie con un'alta e crescente incidenza nelle popolazioni anziane. Negli ultimi decenni, il diabete mellito di tipo 2 (DM2) si è diffuso in forma epidemica in tutto il mondo, si stima che colpisca almeno 285 milioni di persone, questo numero è destinato ad aumentare fino a 438 milioni entro il 2030 (81). L'incidenza della malattia è in rapida espansione anche nei Paesi in via di sviluppo ed è rimasta stabile negli Stati Uniti negli ultimi dieci anni. Negli USA il 26,9% della popolazione ultrasessantacinquenne, circa 11 milioni di individui, è affetta da DM2 (82). La percentuale di persone affette da diabete è destinata a raddoppiare nei paesi occidentali anche a causa dell'invecchiamento della popolazione generale (83). L'incidenza e i costi socio-sanitari dell'osteoporosi e delle fratture ossee, come il DM2, sono in aumento in tutto il mondo; esse sono tra le cause principali che portano alla perdita di autonomia negli individui anziani. Negli Stati Uniti circa 10 milioni di persone sono affette da osteoporosi conclamata e oltre 34 milioni presentano valori ridotti di densità minerale ossea, con conseguente aumentato rischio di osteoporosi e di fratture. Si stima che, nei Paesi occidentali, tra le persone di età superiore ai cinquanta anni, una donna su due e un uomo su cinque andrà incontro ad una frattura da fragilità nella restante parte della loro vita (84).

Studi epidemiologici recenti hanno dimostrato che il diabete si associa ad un elevato rischio di frattura femorale, dell'omero prossimale e del piede. Mentre il diabete mellito di tipo 1 in genere si associa a una modesta riduzione della densità minerale ossea (BMD) il diabete di tipo 2, a

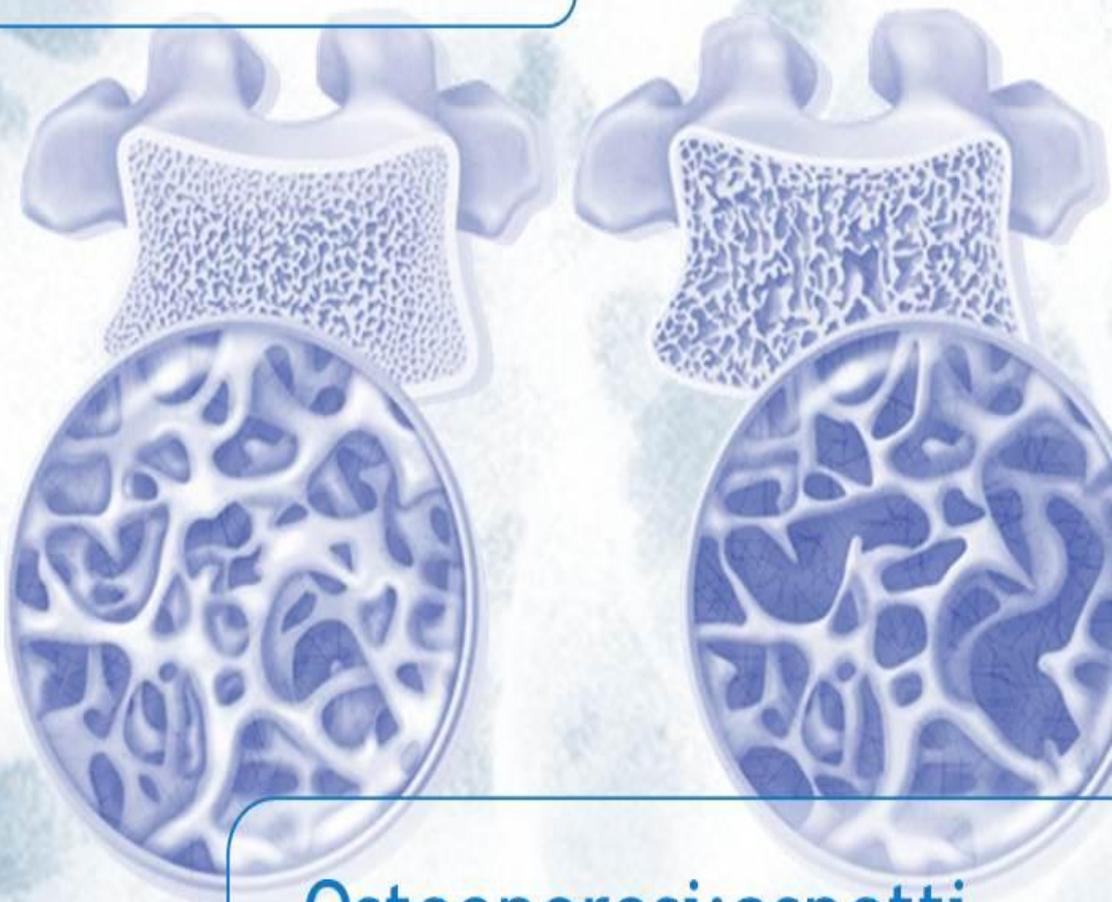
maggior prevalenza negli anziani, è frequentemente accompagnato da un aumento della BMD. Studi in animali diabetici hanno suggerito che un'alterata struttura ossea potrebbe contribuire all'aumentato rischio di fratture e questo potrebbe spiegare il paradosso dell'elevato rischio di fratture nei diabetici di tipo 2 in presenza di un'aumentata BMD. L'aumentato rischio di cadute negli anziani diabetici, secondaria almeno in parte ai deficit visivi, alla neuropatia e alla ridotta performance muscolare, può avere inoltre un ruolo importante (80).

Riassunto

Nonostante il DM2 e l'osteoporosi siano tradizionalmente considerati come entità separate, in letteratura si stanno accumulando evidenze che indicano uno stretto legame tra le due patologie. Innanzitutto, dato che le due condizioni hanno un'elevata incidenza tra le persone anziane, che comprendono una proporzione crescente della popolazione generale, diventerà sempre più comune trattare pazienti anziani nei quali diabete ed osteoporosi coesistono. L'osteoporosi, infatti, è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla coesistenza di riduzione e di alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di fratture. Numerosi studi hanno dimostrato un'alta incidenza di osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). È stata evidenziato, inoltre, un aumento della densità minerale ossea (BMD) nei soggetti con DMT2, da ricondurre probabilmente agli elevati livelli di Body Mass Index (BMI), di frequente riscontro in tale patologia. Tuttavia, nonostante i valori elevati di BMD, nel Nurses' Health Study è stato dimostrato un rischio di fratture 1.7 volte maggiore nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione di controllo (85). Il Rotterdam Study ha confermato un aumento del rischio di frattura nei soggetti, sia di sesso maschile che femminile, con diabete di tipo 2, nonostante gli elevati valori di BMD (86). Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare le possibili influenze della malattia diabetica sul tessuto osseo e quindi sul rischio di frattura, tra cui l'ipercalciuria associata a glicosuria, la ridotta funzione renale, la ridotta performance muscolare, la neuropatia, il deficit visivo, l'aumentata concentrazione dei prodotti della glicosilazione nelle

fibre di collagene e la microangiopatia a livello osseo (80). Tuttavia, non esistono, ad oggi, dati sull'entità delle fratture ossee nella popolazione diabetica italiana. D'altra parte, la frequenza di diabete e osteoporosi nel mondo occidentale, che va progressivamente invecchiando, pone come problema clinico rilevante, quello di avere strumenti atti a predire con la migliore accuratezza possibile il rischio di frattura nei pazienti con diabete. A tal proposito abbiamo messo a punto uno studio italiano osservazionale prospettico multicentrico volto a stimare la prevalenza di fratture ossee cliniche in una popolazione di pazienti affetti da DM2 ed in una popolazione di controllo, costituita da soggetti non diabetici raccolti contemporaneamente. Obiettivi secondari sono stati la valutazione del rischio di frattura calcolato utilizzando l'algoritmo FRAX come pure lo studio dell'influenza che fattori collegati alla malattia possano avere nel determinare il rischio di frattura.

CAPITOLO 1



Osteoporosi: aspetti
epidemiologici e clinici

OSTEOPOROSI: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

1.1 Epidemiologia, fisiopatologia e fattori di rischio dell'osteoporosi

Epidemiologia dell'osteoporosi

Prima dell'avvento della densitometria, l'osteoporosi era diagnosticata molto raramente e solo nelle donne che presentavano fratture vertebrali sintomatiche e da minimo trauma; venivano quindi ignorate le fratture del collo femorale, che, essendo più frequenti in età molto avanzata, erano considerate come conseguenza ineluttabile dell'invecchiamento. La possibilità di misurare esattamente la densità minerale ossea, strettamente correlata con la robustezza dell'osso, ha permesso di classificare come osteoporotici un gran numero di pazienti a rischio di frattura. Poiché l'invecchiamento è una delle principali cause di riduzione della densità ossea, i paesi con maggiore percentuale di individui anziani sono quelli che risentono maggiormente dell'impatto sociale della malattia. L'Italia, fra i paesi dell'Unione Europea, è quella con maggiore percentuale di individui al di sopra dei 65 anni di età (1). Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, dovremo attenderci un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi. Nella popolazione italiana oltre i 50 anni d'età il numero di fratture di femore è superiore alle 80.000 unità/anno. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti maggiori di 65 anni d'età di entrambi i sessi. Le fratture osteoporotiche

hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano nell'anno successivo alla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta inoltre una consistente riduzione del livello di autosufficienza e, in circa il 20% dei casi, richiede una istituzionalizzazione a lungo termine (2).

Fisiopatologia dell'osteoporosi

L'osteoporosi è un disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone a un aumentato rischio di frattura. La competenza meccanica dello scheletro deriva dall'integrazione di due componenti: la quantità del tessuto, comunemente indicata in termini di densità minerale e la sua qualità, che invece riflette le diverse, e in parte sconosciute, caratteristiche microarchitetturali. L'osteoporosi viene classicamente distinta in due grandi gruppi: osteoporosi primitiva e secondaria. L'osteoporosi primitiva a sua volta comprende l'osteoporosi idiopatica (giovanile e dell'adulto) e quella involutiva. Nel 1983 Rigg e Melton proposero la suddivisione dell'osteoporosi involutiva in due sindromi distinte, rispettivamente l'osteoporosi di tipo I e di tipo II, differenti tra loro in rapporto ai meccanismi patogenetici e alle modificazioni regionali della massa ossea e caratterizzate dall'occorrenza di fratture in sedi scheletriche diverse (3).

Secondo tale classificazione, l'osteoporosi di tipo I (osteoporosi postmenopausale) interessa tipicamente la donna entro i vent'anni dalla menopausa, riconosce come meccanismo patogenetico fondamentale la carenza estrogenica ed è caratterizzata dall'occorrenza delle fratture in siti scheletrici ricchi di tessuto osseo trabecolare, come le vertebre e il radio distale. Al contrario, l'osteoporosi di tipo II (osteoporosi senile) colpisce entrambi i sessi con l'avanzare degli anni e riflette le influenze esercitate sul tessuto osseo dalle modificazioni ormonali conseguenti all'invecchiamento. In questo caso le fratture tipicamente riguardano tipicamente siti composti da tessuto osseo sia corticale che trabecolare, come il femore, l'omero, la tibia e il bacino.

Una volta raggiunto il picco di massa ossea il bilancio scheletrico viene regolato dal processo di rimodellamento, articolato in due fasi: il riassorbimento e la neoformazione che, procedendo appaiate, consentono il mantenimento dell'integrità scheletrica (4-6).

La perdita ossea postmenopausale riconosce due possibili meccanismi patogenetici. Il più importante di questi, dal punto di vista quantitativo, consiste nell'aumento del turnover scheletrico, ovvero del numero delle unità di rimodellamento attive sulle superfici ossee che, in ogni momento, iniziano la fase di riassorbimento; questo processo è potenzialmente reversibile se il rimodellamento procede appaiato e il bilancio scheletrico viene mantenuto (7).

Il secondo meccanismo patogenetico della perdita ossea, spesso coesistente con il primo, s'identifica nel disaccoppiamento del riassorbimento rispetto alla neoformazione: la quantità di osso formata

all'interno di ogni unità di rimodellamento risulta inferiore alla quantità di osso riassorbita. Quest'ultimo evento può derivare da un aumento del riassorbimento, da una riduzione della formazione e dalla combinazione di entrambi ed è invece irreversibile (5).

Le alterazioni del rimodellamento responsabili della perdita ossea si accompagnano a modificazioni dell'architettura scheletrica. Nell'osso trabecolare si assiste all'assottigliamento, all'erosione e alla perforazione delle trabecole, in particolar modo di quelle disposte orizzontalmente, con conseguente perdita dell'integrità e del supporto strutturale (8). Il rimodellamento scheletrico è regolato da numerosi fattori ormonali, locali e meccanici. Del tutto recente è la scoperta di due proteine di derivazione osteoblastica che medierebbero l'accoppiamento delle due fasi del turnover scheletrico (9). Un fattore di differenziazione osteoclastica, il *RANK-Ligand*, stimolerebbe la produzione degli osteoclasti attraverso il legame con il suo recettore *RANK*, presente sulla membrana cellulare dei loro precursori. Una seconda proteina, detta osteoprotegerina (OPG), complessandosi con il *RANK-Ligand*, ne impedirebbe il legame al *RANK*. Quando il rimodellamento osseo aumenta, una maggiore quantità di *RANK-Ligand* si legherebbe al suo recettore specifico, promuovendo così un aumento della proliferazione osteoclastica. Al contrario, quando il rimodellamento si riduce, la produzione di *RANK-Ligand* diminuisce, aumenta la produzione di OPG che, competendo con il *RANK*, determina una riduzione della proliferazione osteoclastica. La perdita della massa ossea con l'avanzare dell'età presenta nella donna due fasi distinte: una precoce e accelerata, che si osserva subito dopo la menopausa, e una più lenta, a partire da 55-60 anni di età. La deficienza estrogenica è il maggiore

fattore patogenetico della perdita ossea accelerata che si osserva entro i primi 5-10 anni dalla cessazione della funzione gonadica (10-11).

La determinazione dei marker biochimici del turnover scheletrico dimostra che il riassorbimento osseo aumenta del 90% alla menopausa, mentre la formazione solo del 45%. L'aumento del turnover scheletrico e il disaccoppiamento negativo conducono a una perdita di tessuto osseo pari a circa il 13% per anno; in altri termini, nei primi 5-10 anni dalla menopausa la donna può perdere fino al 10-15% del patrimonio osseo iniziale. Il fenomeno si evidenzia soprattutto sulle superfici trabecolari ed endostali dell'osso, metabolicamente più attive, spiegando così l'aumento dell'incidenza delle fratture vertebrali che si osserva tipicamente in questo periodo della vita della donna.

Fattori di rischio per l'osteoporosi

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla BMD. Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e fratture solo alcuni presentano un' importante livello di evidenza come la ridotta massa ossea, una precedente frattura da fragilità, l'età e la familiarità per fratture da fragilità. Da questa evidenza deriva che la sola valutazione della massa ossea è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (*soglia diagnostica*) ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio di frattura (*soglia terapeutica*). Inoltre, poichè i vari fattori di rischio presentano un effetto cumulativo nella determinazione del rischio fratturativo, la loro

completa identificazione è fondamentale per una corretta valutazione dell'entità del rischio assoluto di un soggetto (2).

✚ **CALCIO:** rappresenta il maggior componente minerale dell'osso e, per un'adeguata mineralizzazione del tessuto scheletrico, è necessario che l'introito alimentare e l'assorbimento intestinale siano adeguati. Durante l'infanzia, il calcio è necessario per raggiungere un picco di massa ossea più elevato. Nell'individuo adulto, un adeguato introito alimentare di calcio è necessario per il mantenimento della massa ossea e per rallentare la perdita ossea menopausale e senile. Nell'età più avanzata il calcio è in grado invece di rallentare il processo di perdita di massa ossea. L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione è insufficiente, specie in età senile e ciò si associa ad un aumentato rischio di osteoporosi e di fratture osteoporotiche.

✚ **VITAMINA D:** nell'alimentazione italiana, oltre a un insufficiente contenuto di calcio, è riscontrabile una carenza cronica di vitamina D in una larga parte di pazienti, soprattutto in età avanzata (12). La maggior parte della popolazione anziana presenta un deficit più o meno marcato di vitamina D, specie nelle regioni in cui non è abitudine aggiungere con vitamina D gli alimenti. Inoltre, con l'invecchiamento si assiste da un lato alla riduzione della capacità di sintesi cutanea e delle attività svolte all'aria aperta e quindi dell'esposizione solare, dall'altro a un decremento dell'assunzione alimentare di vitamina D e del suo assorbimento intestinale (13). Questo comporta che circa il 70% della popolazione anziana presenti un deficit di vitamina D anche nei mesi estivi. Queste carenze alimentari contribuiscono ad aumentare il rischio di osteoporosi e fratture osteoporotiche (2).

✚ **ALCOOL:** un eccessivo introito di alcolici è associato a una bassa massa ossea. L'effetto dell'alcol è principalmente diretto verso gli osteoblasti, di cui riduce il numero e l'attività. La ridotta formazione ossea negli alcolisti cronici è documentata sia da studi istomorfometrici sia da bassi livelli di osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea. Alcuni dati sperimentali suggeriscono che l'alcol promuove la perdita ossea attraverso l'attivazione di un segnale di traduzione che determina la sintesi di una citochina osteoclastogenetica da parte degli osteoblasti. L'effetto diretto dell'alcol sullo scheletro si somma all'effetto negativo di altri fattori associati, quali l'iponutrizione, il diminuito introito alimentare di calcio, la ridotta attività fisica e i bassi livelli di vitamina D (2).

✚ **ATTIVITA' FISICA:** l'immobilizzazione completa porta rapidamente alla perdita di massa ossea, e la normale attività quotidiana è sufficiente a mantenere stabile la massa ossea negli individui adulti. L'attività fisica non deve essere eccessivamente pesante, deve escludere movimenti tali da esercitare un'eccessiva pressione sulle vertebre e aumentare il rischio di frattura. La marcia è l'attività fisica ideale per individui affetti da osteoporosi, mentre gli esercizi svolti nell'acqua o con completo scarico della colonna sono meno indicati. Essi tuttavia contribuiscono a sviluppare la muscolatura, fattore importante per evitare le cadute (2).

✚ **FATTORI GENETICI:** i primi studi che hanno posto l'accento su una possibile predisposizione genetica della malattia sono stati effettuati su coppie di gemelli. I gemelli monozigoti presentavano valori di BMD più strettamente correlati dei gemelli eterozigoti (14). Altri studi hanno messo in evidenza che le figlie di madri chiaramente osteoporotiche presentavano valori di BMD più bassi delle loro coetanee con madri non osteoporotiche

(14). E' noto che i fattori genetici contribuiscono per il 70-80% allo sviluppo della massa ossea, essendo il restante 30-20% determinato da fattori ambientali. Probabilmente sono numerosi i geni coinvolti nello sviluppo del tratto osteoporotico. Il gene che codifica per il recettore della vitamina D (VDR) è stato estesamente studiato. Morrison et al. (15,16) hanno riscontrato una correlazione fra un polimorfismo del gene VDR e livelli sierici di osteocalcina (15, 16). Un altro studio su gemelli australiani ha mostrato che i polimorfismi del gene VDR sono in grado di spiegare fino al 75% della varianza genetica della densità ossea; tuttavia successive indagini hanno ridotto, ma non abolito, l'importanza di tali polimorfismi (15, 16). L'estensione mondiale di queste ricerche ha evidenziato che solo in alcuni Paesi i polimorfismi del gene VDR erano associati a osteoporosi; in altri non vi era associazione o, addirittura, l'associazione era in direzione opposta a quella precedentemente descritta (15,16). Alcune ricerche hanno dimostrato che l'effetto era evidente solo nelle donne in postmenopausa, diveniva meno evidente con l'invecchiamento e scompariva dopo i 70 anni. I geni che codificano per i recettori estrogenici e per quelli dell'interleuchina-6 potrebbero svolgere un ruolo eziopatogenetico nello sviluppo della malattia. Al contrario, polimorfismi associati al gene che codifica per il collagene di tipo I-A1 potrebbero spiegare alterazioni qualitative della struttura ossea ed essere associati al maggior rischio di fratture. In sintesi, pur essendo pressocchè certo un coinvolgimento genetico nell'osteoporosi, non si è ancora riusciti a identificare con certezza i geni coinvolti. Al momento attuale, pertanto, non è ancora possibile introdurre test genetici per predire il rischio di frattura.

✚ **FUMO:** numerosi studi epidemiologici indicano nel fumo un fattore di rischio per l'osteoporosi. Il principale meccanismo con il quale il fumo agisce negativamente sul metabolismo scheletrico è di tipo indiretto e coinvolge gli estrogeni e il loro metabolismo. Sebbene le donne fumatrici abbiano spesso livelli estrogenici compresi entro il range di normalità, esse presentano anomalie del metabolismo degli estrogeni, che portano alla formazione di numerosi metaboliti poco o per nulla attivi. La menopausa nelle donne fumatrici interviene più precocemente che nelle donne non fumatrici.

✚ **MENOPAUSA PRECOCE:** la menopausa precoce è comunemente associata a un aumentato rischio di frattura; tuttavia le donne che entrano in menopausa prima di 45 anni presentano una riduzione della densità minerale ossea più lenta di quelle che entrano in menopausa più tardivamente: all'età di 65 anni la densità ossea è simile nei due gruppi di pazienti. La menopausa precoce rappresenta pertanto un fattore di rischio di frattura non tanto perché la perdita ossea è più rapida, ma perché le donne presentano per un più lungo periodo di tempo massa ossea più bassa (17).

✚ **PREGRESSE FRATTURE:** l'aver presentato una frattura, anche traumatica, prima della menopausa, aumenta il rischio di frattura traumatica dopo la menopausa. La presenza di deformità vertebrali, valutata come fattore di rischio di nuove fratture vertebrali nello studio EPOS, condotto su 3100 uomini e 3500 donne, aumenta di 3.2 volte il rischio relativo di nuove fratture; due deformità vertebrali di 9.8 volte, mentre la presenza di 3 o più deformità vertebrali di 23.3 volte. Il rischio di nuove fratture varia con il variare della gravità delle deformità vertebrali. Anche la forma della vertebra deformata è importante nel definire l'entità del rischio relativo: un

abbassamento dell'altezza anteriore aumenta di 5.9 volte il rischio di ulteriori fratture, mentre una deformità che interessa l'altezza posteriore l'aumenta solo di 1.6 volte.

✚ **COSTITUZIONE FISICA:** le donne più alte hanno un rischio di frattura doppio rispetto a quelle più basse e il basso peso corporeo è associato a un aumento del rischio di frattura.

✚ **FATTORI IATROGENI:** l'uso di tranquillanti aumenta il rischio di caduta e diminuisce la reattività neuromuscolare; è quindi associato a un aumentato rischio di frattura. Per contro, i diuretici tiazidici offrono una minima protezione nei pazienti anziani e devono essere tenuti presenti quando un diuretico è indicato in un paziente a rischio di frattura.

1.2 Diagnostica biumorale e strumentale

Diagnostica biumorale

Un'ideale valutazione ematochimica è raccomandata, soprattutto nei pazienti con osteoporosi o osteopenia più grave di quanto atteso per l'età. Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

✚ può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi;

✚ può individuare possibili fattori causali, consentendo la diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico. Valori nei range della norma degli esami biumorali di I° livello (Tabella 1) escludono nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi

secondarie. In casi mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello (Tabella 2) (2).

TABELLA 1 – Esami di I livello

- EMOCROMO COMPLETO
- PROTIDEMIA FRAZIONATA
- FOSFATASI ALCALINA TOTALE
- CALCEMIA
- VES
- FOSFOREMIA
- CREATININEMIA
- CALCIURIA DELLE 24 H

TABELLA 2 – Esami di II livello

- Calcio ionizzato
- PTH
- TSH
- 25 (OH)D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di dexametasona
- Testosterone totale nei maschi
- Immunofissazione sierica e/o urinaria
- Anticorpi anti-transglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es.:ferritina, triptasi, etc.)

Marker specifici del turnover osseo

I marker specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in markers di neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) ed in marker di riassorbimento osseo (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I). Nei soggetti adulti l'aumento dei marker di turnover scheletrico indica un'accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie. In studi di popolazione, in particolare nelle donne anziane in postmenopausa, i marker di turnover osseo si sono dimostrati utili sia a stimare il rischio di frattura anche indipendentemente dalla BMD che a monitorare la terapia. Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei marker di turnover osseo nel verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento (2). Da questo punto di vista, il vantaggio dei marker rispetto alla densitometria è la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con PTH. Tuttavia, l'uso dei marker nella valutazione del rischio di frattura e nel monitoraggio terapeutico è condizionato dall'ampia variabilità di dosaggio e biologica. Con il miglioramento delle tecniche di dosaggio ed una migliore comprensione della variabilità biologica è presumibile un loro sempre più ampio utilizzo nella gestione routinaria del paziente osteoporotico. Al momento, i marker di turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria (2).

Diagnostica strumentale

La massa ossea in termini di densità scheletrica può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o Mineralometria Ossea Computerizzata, MOC). L'indagine densitometrica consente oggi di misurare, in modo abbastanza accurato e preciso, la massa ossea e rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulti sani (picco di massa ossea) dello stesso sesso. Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al suo valore medio in soggetti di pari età e sesso (Z-score). Va ricordato che per l'OMS la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score < -2.5 DS) è applicabile, oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA (2).

Tecniche di valutazione del trofismo osseo

✚ **DXA:** la densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. La densitometria ossea è oggi eseguita quasi esclusivamente con la tecnica a doppio raggio X (DXA). Questa tecnica consente di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) ed la Bone Mineral Density (BMD, g/cm² di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico. I siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare, il femore prossimale, il radio prossimale e distale, il calcagno ed il "total body". Per ogni riduzione di una DS (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale la misura di un sito stima più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. L'accuratezza del risultato

densitometrico è diminuita da numerose possibili condizioni interferenti che devono essere considerate. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale viene preferita dopo questa età. Esistono evidenze di I livello che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa. Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sito densitometrico predice meglio il rischio di frattura per quello specifico sito. La valutazione densitometrica "total body" non ha ancora sufficienti documentazioni in termini di predittività del rischio di frattura. Alcuni indici ultrasonografici dell'osso sono risultati predittivi del rischio di frattura sia nelle donne in menopausa che negli uomini ultrasessantacinquenni in maniera non inferiore alla DXA. Pertanto, nell'impossibilità di una valutazione DXA, un basso valore ultrasonografico in presenza di altri fattori di rischio clinici per frattura, è ritenuto adeguato per definire la soglia di intervento terapeutico, mentre un valore ultrasonografico elevato in assenza di fattori di rischio indica una bassa probabilità di fratture osteoporotiche senza necessità di ulteriori indagini. Secondo tutte le linee guida internazionali l'indagine densitometrica è raccomandata a tutte le donne oltre i 65 anni. Per donne di età inferiore o nei maschi l'indagine è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio. Queste ultimi includono le forme secondarie di osteoporosi, patologie osteopenizzanti e farmaci, oltre a magrezza (<57 kg), menopausa precoce e disturbi nutrizionali (2).

✚ QCT: la tomografica computerizzata quantitativa (*Quantitative Computerized Tomography*) consente di misurare, oltre a BMC e BMD, anche la densità vera (g/cm³ di tessuto) a livello di substrutture ossee, ad esempio componente trabecolare o corticale, e l'area sezionale. La tecnica DXA è stata sinora preferita alla QCT vertebrale per precisione, tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e minori costi. Esiste anche una strumentazione QCT dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QCT) ma la diffusione e le esperienze cliniche con questa metodica sono ancora limitate (2).

✚ QUS: è stato ampiamente dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (*femorali, vertebrali, non vertebrali*) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale sia nelle donne che negli uomini. L'uso combinato dei parametri ultrasonografici e dei fattori di rischio migliora la predizione del rischio di frattura. Risultati discordanti fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono infrequenti e non indicano necessariamente un errore, ma, piuttosto, che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (T-score < -2.5). Un limite importante della QUS è rappresentato dall'eterogeneità delle apparecchiature che danno valori non sempre correlabili fra loro. La QUS è particolarmente utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e screening di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi e l'assenza di radiazioni (2).

1.3 Algoritmi per la predizione del rischio fratturativo

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione di eventuali fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti. Al contrario l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio; quest'ultimo può essere dedotto per grandi gruppi omogenei di pazienti che hanno partecipato a trial clinici, utilizzando parametri come "Number Needed to Treat" (NNT) o il "Number Needed to Harm" (NNH): ovvero il numero di persone che devono essere trattate per prevenire un determinato evento o per far emergere un particolare effetto collaterale. Il problema risulta più complesso se riferito al singolo individuo. I valori del T-score della BMD, sono stati utilizzati dalla OMS per stabilire soglie diagnostiche (presenza di osteoporosi per T-score < -2.5). L'utilizzo della soglia diagnostica ai fini della identificazione della soglia di intervento non appare accettabile. Infatti il rischio di frattura, espresso solo dal dato densitometrico, ignora altri fattori importanti che concorrono a determinare il rischio fratturativo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, la storia di precedenti fratture. La stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico debbono basarsi sia sul valore densitometrico che su fattori di rischio clinico. La quantificazione di questo rischio fornisce un dato "istantaneo" che deve essere ri-stimato in termini di "life-time risk" o, più convenientemente, in "10 year fracture risk" (10YFR). Questo calcolo è reso complesso dalla necessità di tener conto della attesa di vita e del

peggioramento dei fattori di rischio (sia BMD sia fattori di rischio clinico) che in gran parte dei casi tenderanno a comparire o ad aggravarsi nei successivi 10 anni (2).

FRAX (Fracture Risk Assessment tool)

E' un algoritmo, elaborato da un team del WHO sulla base di dati epidemiologici su diverse popolazioni di etnia europea, che permette di calcolare la probabilità a 10 anni di incorrere in una frattura di anca (FraxHIP) o altra frattura osteoporotica maggiore (FraxOP) (fratture cliniche della colonna vertebrale, avambraccio, omero), prendendo in considerazione alcuni fattori di rischio clinici (Tabella 3), in associazione o meno con la BMD. Infatti, la stima del rischio per un dato paziente può essere ottenuta, sia con che senza la misurazione del T-score a livello del collo femorale, raccogliendo informazioni facilmente reperibili, relative all'età, al sesso, all'indice di massa corporea, all'uso prolungato di corticosteroidi e all'eventuale presenza di artrite reumatoide, osteoporosi secondaria, precedente frattura da fragilità, fumo, abuso di alcool, storia familiare di fratture dell'anca, e immettendole in formato elettronico (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Questo strumento predittivo, che deriva dalla combinazione di fattori di rischio clinici, è ponderato sia in base all'epidemiologia della nazione in cui deve essere utilizzato, sia in termini di eventi fratturativi previsti che di rischio competitivo di morte.

TABELLA 3 - Elenco dei fattori di rischio clinico inseriti nel FRAX	
Variabili continue	Variabili dicotomiche
<ul style="list-style-type: none"> • Et� (anni) • Altezza (cm) • Peso (Kg) • BMD collo femorale (T-score) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fumo • Alcol • Anamnesi familiare positiva per fratture di femore • Precedenti fratture da fragilit� • Artrite reumatoide • Terapia con glucocorticoidi • Osteoporosi secondaria

Come accennato in precedenza, il FRAX   nato dalla consapevolezza che, sebbene i valori di densit  ossea siano un buon predittore del rischio di frattura, molte fratture si verificano anche in persone con valori di densit  ossea sopra la soglia di -2.5 T-score (valore di densit  ossea che definisce l'osteoporosi). In questi soggetti osteopenici   possibile "calcolare" il peso dei fattori di rischio mediante il FRAX, selezionando gli individui a maggior rischio che potrebbero, pertanto, essere candidati al trattamento. La stima del rischio fratturativo, e conseguentemente, la soglia di intervento farmacologico, devono basarsi sia sul valore densitometrico che sui fattori di rischio clinico; infatti la storia di precedenti fratture osteoporotiche o la terapia cortisonica cronica a dosi >5mg/die di prednisone equivalenti sono associati ad un rischio di frattura cos  elevato, che la decisione di avviare una terapia farmacologica pu  prescindere dai valori densitometrici. Tale algoritmo permette, quindi, di calcolare il rischio di frattura integrando anche gli altri fattori principali, riconosciuti come capaci di aumentare tale rischio. Per ciascuno dei fattori di rischio il FRAX fissa dei gradienti moltiplicativi per il calcolo complessivo del

rischio; in altri termini, adatta adeguatamente il rischio per le principali etnie “fattorizzando” il rischio di frattura di femore nella popolazione Svedese per quello riscontrato in altri paesi (per l’Italia pari a 0.65 sia per fratture cliniche che di femore). E’ disponibile per 12 paesi ed il modello per l’Italia è disponibile *on line* all’indirizzo <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Infine, il FRAX, è nato dalla necessità di migliorare il rapporto costo-beneficio della terapia per l’osteoporosi, in modo da ottimizzare la spesa sanitaria ed è di aiuto per il medico, che deve decidere quali pazienti candidare al trattamento (2). Tale algoritmo, tuttavia, presenta alcuni limiti:

- ✚ non tiene conto che per alcuni fattori di rischio è importante quantificare; alcune variabili sono dicotomiche (es. cortisone si/no; fumo si/no), mentre è nota l’importanza della dose;
- ✚ non considera altre cause note di osteoporosi (ipertiroidismo, Sindrome di Cushing, BPCO, I.R.C, iperparatiroidismo primitivo, menopausa precoce, iperprolattinemia, ipogonadismo maschile, celiachia, etc.), eccetto l’artrite reumatoide;
- ✚ sovrastima alcuni dei fattori di rischio esaminati, ad esempio il BMI;
- ✚ non considera i fattori di rischio legati alle cadute.

DeFRA (*Derived Fracture Assessment*)

E’ un algoritmo, disponibile on-line all’indirizzo <http://defra-osteoporosi.it>, elaborato da un gruppo di esperti italiani di osteoporosi per superare le limitazioni del FRAX, a cui sono stati apportati alcuni adattamenti. In particolare, sono stati identificati nuovi fattori di rischio,

che includono sia variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna; presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) che quantitative (fumo, dose di cortisonico), basandosi su dati riportati in letteratura. Il DeFRA, tuttavia, deve ancora essere validato attraverso studi di grandi dimensioni condotti sulla popolazione italiana.

1.4 Terapia farmacologica, chirurgica e riabilitativa

Terapia farmacologica

L'osteoporosi è una patologia multifattoriale, la cui terapia sia provvedimenti non farmacologici che di tipo farmacologico. I primi comprendono essenzialmente consigli relativi allo stile di vita dovrebbero essere proposti a tutti i pazienti; l'uso di farmaci dovrebbe essere riservato solo a quei soggetti che presentano un elevato rischio di frattura. Per quanto riguarda la scelta del farmaco più indicato, è fondamentale fare riferimento ai risultati dei numerosi studi clinici prospettici controllati che sono stati pubblicati in questi ultimi anni e che hanno valutato l'efficacia delle diverse molecole nel ridurre il rischio di frattura, obiettivo unico del trattamento per l'osteoporosi.

 **CALCIO E DERIVATI DELLA VITAMINA D:** il fabbisogno di calcio e vitamina D è estremamente differente nelle varie fasi della vita e nei due sessi (18). Un corretto apporto di calcio nell'infanzia-adolescenza è un requisito fondamentale per il raggiungimento di un picco di massa ossea ottimale (19). L'utilità di un aumentato apporto di calcio è stata dimostrata anche durante la gravidanza e l'allattamento. Numerosi studi epidemiologici hanno messo in evidenza la stretta relazione tra ridotto introito di calcio nel corso della vita, grado di osteopenia e rischio di

frattura. Questo dato appare particolarmente preoccupante in considerazione del fatto che in molte popolazioni, e tra queste quella italiana (20), l'introito medio giornaliero di calcio è insufficiente, specialmente nelle fasce di età più avanzate. L'*intake* raccomandato di calcio nei soggetti (sia maschi che femmine) sopra i 50 anni è di 1200 mg. L'aver un adeguato apporto di calcio e vitamina D, con l'alimentazione o mediante l'uso di supplementi, essenziale per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi (21). Infatti una mancata correzione di un eventuale deficit di calcio e di vitamina D può del tutto inficiare non solo la risposta densitometrica ma anche antifratturativa dei farmaci antiassorbitivi (22). E' importante porre l'accento su questa problematica in quanto l'ipovitaminosi D è stata associata ad un aumento del rischio di fratture, in particolare di quelle femorali.

Vari sono i meccanismi che concorrono a determinare l'aumento del rischio. La vitamina D stimola infatti l'assorbimento intestinale di calcio, aumentando il beneficio di una dieta ricca di calcio, rallenta la perdita ossea, favorisce la mineralizzazione scheletrica e forse anche la neoformazione ossea. La carenza di vitamina D provoca difetti di mineralizzazione ossea fino ai quadri più severi del rachitismo e dell'osteomalacia. Inoltre, l'iperparatiroidismo secondario che ne consegue può favorire o aggravare il deficit di massa ossea mediante l'amplificazione del processo di riassorbimento osseo. La mancanza di vitamina D non si ripercuote solo sul tessuto osseo. Sono stati infatti descritti anche quadro di miopatia a carico dei muscoli prossimali degli arti che possono determinare disturbi dell'equilibrio e aumento del rischio di cadute.

La sola supplementazione con calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi sensitometrici in soggetti con apporto carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio (introito giornaliero complessivo di 1200 mg/die o più) è stata riportata una lieve riduzione del rischi di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia è disponibile quando somministrato in associazione con vitamina D, la quale riduce anche il rischio di cadute (2). L'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D nel prevenire le fratture è inoltre proporzionale alla severità e frequenza della carenza di queste sostanze nell'ambito della popolazione trattata. Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare, in generale tra 500 e 1000 mg/die. L'intervallo terapeutico per la vitamina D è molto ampio, essendo somministrabile anche in boli. In caso di comprovata carenza di vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml o 50 nmol/l) è raccomandabile la somministrazione di un bolo di vitamina D (da 100.000 sino a 1.200.000 UI) al fine di ripristinare i depositi seguiti da una dose di mantenimento (da 800 a 1200 UI/die in dosi giornaliere o refratte) (2). L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria ed è attualmente giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale o epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo). La supplementazione con calcio, specie se si superano i 1000 mg/die, è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia (iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi croniche, (2).

 **BIFOSFONATI:** gli inibitori del riassorbimento osseo sono i farmaci più diffusamente utilizzati nella cura dell'osteoporosi postmenopausale e, tra questi, i bifosfonati sono quelli maggiormente studiati. I bifosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica, da un lato interferendo con il reclutamento, la differenziazione e l'azione degli osteoclasti, dall'altro favorendone l'apoptosi (23, 24). Sulla base del meccanismo d'azione possiamo distinguere due diversi gruppi di bifosfonati: quelli che vengono incorporati dall'osteoclasto legati all'ATP sotto forma di analoghi citotossici (etidronato e clodronato) e i bifosfonati con gruppo aminico (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, neridronato), che inducono l'apoptosi degli osteoclasti. Il differente meccanismo d'azione potrebbe, almeno in parte, aiutare a capire i differenti effetti farmacologici delle due classi di bifosfonati. I bisfosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato; di questi solo alendronato, risedronato e zoledronato sono stati registrati per il trattamento dell'osteoporosi maschile (2). *L'etidronato ed il clodronato* nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana i.m..Assumendo un assorbimento intestinale del clodronato pari al 2% questo dosaggio sarebbe equivalente a quello con comprovata attività anti-fratturativa, anche se mancano studi comparativi fra forma orale e i.m. rispetto agli incrementi

della BMD ed alla riduzione del turnover che confermano tali presupposti farmacocinetici. Il dosaggio utilizzato e raccomandato di etidronato è sempre stato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea. *Etidronato e clodronato* rappresentano, quindi, farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo. L' *alendronato e il risedronato* sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%. Entrambi hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il 40-50% in 3 anni. Il *risedronato e l'alendronato* si sono confermati efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica. L'*ibandronato* è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'*ibandronato* è stato tuttavia successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg I.V./ 3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzato negli studi registrativi. Questo dosaggio si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali quando raffrontato a 2.5 mg/die/os (2). Lo *zoledronato* (5 mg/i.v./anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara un effetto sul rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. In uno studio ancillare il farmaco si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2 settimane dopo una frattura di femore. Con *zoledronato* è stata anche dimostrata, per la prima volta, una riduzione della mortalità globale. Il *Neridronato* è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'Osteogenesi Imperfetta.

Appare legittimo assimilare all'Osteogenesi Imperfetta ogni forma di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile senza dover far ricorso a costosissimi e poco accessibili valutazioni genetiche (2).

 **RALENATO DI STRONZIO:** è un sale divalente composto da un acido organico, l'acido ranelico, e da due atomi di stronzio. Quando assunto per via orale esercita sull'osso un duplice effetto, anabolico ed anticatabolico. Infatti, è in grado di aumentare significativamente l'apposizione ossea, determinando un considerevole incremento della densità minerale ossea, solo di poco inferiore a quanto rilevato in donne in trattamento con ormone paratiroideo. Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è legato all'interazione con il *Calcium Sensing Receptor* (CaSR), attraverso la partecipazione del sistema OPG-RANKL. La terapia con ranelato di stronzio è efficace per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale. Il ranelato di stronzio è stato valutato in due trial clinici della durata di 5 anni, con analisi principale a 3 anni, che hanno coinvolto più di 7000 donne. I risultati a 3 anni hanno dimostrato che il farmaco ha ridotto rispettivamente del 41%, del 16% e del 36% il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore in un sottogruppo ad alto rischio. I risultati a 5 anni hanno confermato i risultati osservati nei primi tre anni. Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea e riduce nel contempo quelli di riassorbimento osseo (2). Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono legati per circa il 50% al maggior peso dello stronzio. La terapia con ranelato di stronzio provoca una modesta alterazione dell'alvo e si associa ad un lieve aumento del rischio tromboembolico, in particolare in pazienti anziani: il farmaco è controindicato in

pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, in caso di immobilizzazione temporanea o permanente. Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica): in tali casi il farmaco va immediatamente sospeso e mai più ripreso (2).

 **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA:** è ben noto che la diminuzione di estrogeni circolanti dopo la menopausa induce un'alterazione del rimodellamento osseo con aumento dell'attività degli osteoclasti e riduzione di quella degli osteoblasti. Due decenni fa fu dimostrata la presenza dei recettori per gli estrogeni nelle cellule ossee che devono quindi essere considerate bersaglio per questi steroidi (25, 26). Il legame degli estrogeni con i recettori estrogenici, di tipo α e di tipo β (E_{α} e β), induce un cambiamento conformazionale che attiva una serie di modificazioni molecolari e cellulari con un conseguente effetto biologico specifico, come la modulazione delle cellule ossee e il mantenimento della massa ossea (27, 28). Per tali motivi, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è in grado di mantenere la densità ossea dopo la menopausa e di ridurre il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica, come evidenziato dal grosso studio clinico del Women'Health Initiative (WHI) (29).

L'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, è controbilanciato dall'aumentato rischio di carcinoma della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi tromboembolici, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole specie per trattamenti di lunga durata e dove sussista la necessità della terapia

combinata con progestinico (donne non isterectomizzate). Per questi dati la terapia estrogenica o estro-progestinica non ha l'indicazione per il trattamento dell'osteoporosi. Per donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, la somministrazione temporanea (uno-tre anni) di estrogeni o di estroprogestinici (a seconda che siano isterectomizzate o meno), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi (2).

 I MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERMS): sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonistici a livello di mammella ed apparato genito-urinario. In commercio sono disponibili tre SERM: tamoxifene, raloxifene ed bazedoxifene; di questi, solo gli ultimi due sono attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. Il raloxifene previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa e determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi. L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata valutata in un solo studio di grandi dimensioni (MORE) (30), che ha dimostrato come alla dose di 60 mg/die, dopo 3 anni, determini la riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia in quelle senza precedenti fratture (50%). Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può addirittura accentuarne l'incidenza. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati, anche da crampi agli arti inferiori. Il raloxifene, al pari della TOS, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non è consigliabile in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di

trombosi venosa. Il bazedoxifene, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea alla dose di 20 mg/die in donne normali o osteopeniche. In donne con osteoporosi, il rischio di fratture vertebrali è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa in misura del 42 %. Il prolungamento dello studio a cinque anni (CORE) (31), ha dimostrato la persistenza dell'effetto sulle fratture vertebrali (riduzione del rischio del 32 %). Inoltre, il bazedoxifene ha mostrato un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali (2).

 **ORMONE PARATIROIDEO RICOMBINANTE:** la somministrazione sottocute di ormone paratiroideo stimola l'attività osteoblastica con un effetto anabolizzante sull'osso. Sono stati registrati alla EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa due farmaci: il frammento 1-34 (teriparatide) e la molecola intatta 1-84. Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i bisfosfonati solo sull'osso trabecolare. La BMD della colonna aumenta dopo 18 mesi rispettivamente di 9.7% con teriparatide e 6.5% con PTH 1-84. Entrambi i farmaci riducono drasticamente il rischio di fratture vertebrali; uno studio idoneo a documentare l'effetto sul rischio di fratture non-vertebrali è stato condotto solo con teriparatide. L'associazione PTH-bisfosfonati orali determina variazioni densitometriche inferiori a quelle ottenute con il solo ormone. L'associazione teriparatide-zoledronato 5 mg/anno, invece, sembra dare effetti aggiuntivi. Per il loro elevato costo queste terapie sono riservate ai pazienti a più elevato rischio (3 fratture vertebrali o di femore) o "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati). Teriparatide è prescrivibile a carico del SSN per pazienti con

due fratture vertebrali moderate o una severa in pazienti in terapia cortisonica cronica. La terapia con entrambe le formulazioni si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro del tutto asintomatica. Secondo Scheda Tecnica il trattamento con entrambi i farmaci non deve superare i 24 mesi e non può essere ripetuto nell'arco della vita (2).

 **DENOSUMAB:** è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre - osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sottocute comporta, pertanto, il blocco quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi della attività neoformativa. Si tratta, quindi, di un anti-riassorbitivo che si associa a risultati molto simili a quelli osservati con i bisfosfonati. Le differenze più rilevanti rispetto a questi ultimi sono:

- a) l'effetto cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco;
- b) l'effetto che è selettivo per cui non sono attesi effetti su altri organi od apparati;
- c) l'azione è uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal turnover osseo che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale.

Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sottocute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce inizialmente la soppressione quasi totale del turnover osseo ma dopo 1-2 anni esso tende a normalizzarsi. Gli incrementi densitometrici sono superiori a quelli osservati con i più potenti bisfosfonati, specie a carico delle strutture ossee

corticali. L'efficacia antifratturativa è stata documentata per vertebre (-67%) e femore (-40%) ed in generale per siti non vertebrali. Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari (ONJ). Ciò ha indotto a far risalire la patogenesi della ONJ alla riduzione del turnover osseo. Nel corso degli studi clinici è emerso un trend per una maggior incidenza di infezioni specie a carico della cute. Ciò è stato ritenuto non cruciale da EMA e FDA ma ha determinato l'imposizione di una scheda di farmacovigilanza da parte di AIFA, che ha imposto limitazioni alla rimborsabilità del farmaco (coesistenza di pregresse fratture vertebrali e/o femorali + età > 70 anni + BMD femorale T score < -3.0 con fattori di rischio) (2).

Terapia chirurgica

La vertebroplastica percutanea e la cifoplastica percutanea sono procedure minimamente invasive di radiologia interventistica che vengono impiegate per il trattamento del dolore, generato dalle fratture vertebrali, resistente alle misure conservative quali riposo, busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. Entrambe le procedure hanno l'obiettivo di determinare la risoluzione della sintomatologia dolorosa conseguente a una frattura vertebrale mediante il consolidamento osseo, ottenuto con l'iniezione di cemento osseo acrilico-radio-opaco e a bassa viscosità (polimetilmetacrilato o PMMA) nel soma vertebrale fratturato; nella vertebroplastica il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare, a differenza della cifoplastica, dove esso viene introdotto a bassa pressione con minor rischio

di fuoriuscita. Inoltre, la cifoplastica percutanea, che fa precedere all'iniezione di PMMA la dilatazione del corpo vertebrale mediante un catetere a palloncino, ha l'intento di ottenere anche il ripristino dell'altezza del corpo vertebrale e pertanto la riduzione della cifosi (2). Entrambe le metodiche sono da proporre in presenza di fratture vertebrali che causano dolore a distanza di settimane, mentre la cifoplastica è da proporre qualora vi sia la necessità di ripristinare la morfologia del corpo vertebrale fratturato come pure qualora vi sia il rischio che la riduzione dello spazio toracico comprometta le capacità vitali del paziente. Il ricorso a tali procedure è, ovviamente, improponibile nei pazienti pauci o asintomatici. Va sottolineato che a tutt'oggi mancano studi controllati sia nel breve che nel lungo termine (2).

Terapia riabilitativa

L'intervento dello specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa nei confronti del soggetto con osteoporosi non si limita più, come accadeva fino a qualche decennio fa, al trattamento dei "sintomi" osteoporotici, ovverosia del dolore e delle conseguenze delle fratture. Appare chiara oggi la necessità di intervenire in ogni momento della storia naturale dell'osteoporosi con approcci terapeutici globali e con una strategia educativa che svolga un ruolo essenziale nella prevenzione dei danni secondari da osteoporosi (1). Nella storia naturale dell'osteoporosi è opportuno suddividere tre diverse fasi:

- la fase della prevenzione dell'impoverimento della massa ossea;
- la fase dell'osteoporosi conclamata;

- la fase delle complicanze della malattia osteoporotica, in primo luogo rappresentate dalle fratture.

In ognuna di queste l'intervento riabilitativo si svolge con modalità differenti per raggiungere obiettivi di volta in volta diversi. Vista la complessità dei quadri clinici, le molteplici sfaccettature riguardanti l'approccio terapeutico, nonché la necessità di portare avanti le terapie farmacologiche e fisiche per periodi molto lunghi di tempo, appare fondamentale, di fronte a un soggetto con osteoporosi conclamata o con sospetto di osteoporosi, far rientrare il trattamento riabilitativo all'interno di un percorso diagnostico-terapeutico globale.

Numerose sono le evidenze a favore del ruolo dell'esercizio fisico nella riabilitazione dell'osteoporosi. Lo stato di salute dell'apparato muscoloscheletrico è, in effetti, legato tanto alla qualità della struttura ossea, quanto al tono-trofismo muscolare e alle capacità resistivo-elastiche dei legamenti. Mantenere adeguate tutte queste componenti e integrarle in un sistema posturale equilibrato contribuisce a rallentare l'evoluzione del processo osteoporotico e a prevenire l'insorgenza delle complicanze (1). Nell'anziano si osservano spesso alterazioni posturali, in primo luogo una spiccata tendenza all'accentuazione della cifosi dorsale, che determina un aumento del carico sui corpi vertebrali e comporta una progressiva predisposizione alla perdita di elasticità muscolo-legamentosa. Tale processo può essere alla base dell'insorgenza di microfratture e di stati di contrattura muscolare locali che spiegano, almeno in parte, il dolore cronico associato all'osteoporosi.

Ancora non è completamente chiarito il meccanismo che porta l'esercizio fisico a influenzare il modellamento e rimodellamento osseo, anche se

alcune ipotesi godono di maggior credito nella comunità scientifica. In primo luogo va menzionato l'effetto piezoelettrico: l'impulso meccanico trasmesso sull'osso viene da quest'ultimo convertito in impulso elettrico in virtù del suo contenuto in cristalli di idrossiapatite (1). Questi, infatti, sono costituiti da superfici cariche circondate da acqua, per cui si comportano come una soluzione elettrolitica creando un potenziale elettrico quando sottoposti a stress meccanico. Si vengono a determinare a livello dell'osso due zone a diversa polarità: la superficie sottoposta a sollecitazione meccanica a polarità negativa rispetto all'altra. Il calcio e il fosforo hanno una tendenza a depositarsi maggiormente sulla superficie a polarità negativa, sulla quale, inoltre, è presente una maggiore attività osteoblastica. L'effetto piezoelettrico si manifesta tanto sulle superfici ossee sottoposte a sollecitazione da parte di una contrazione muscolare attiva, quanto su quelle sottoposte a un carico gravitazionale. L'effetto piezoelettrico sarebbe alla base anche di un aumento della sintesi locale di enzimi e di prostaglandine E_2 , in grado di indurre, negli osteoblasti la formazione di DNA (1). L'esercizio fisico agirebbe sulla massa ossea, inoltre, attraverso un effetto vasale: l'aumento dell'attività muscolare in un determinato distretto corporeo determina una vasodilatazione che comporta una variazione positiva del flusso ematico osseo e periostale, con conseguenze positive sul metabolismo locale e un effetto anabolico. A livello sistemico l'esercizio esplica effetti benefici in conseguenza del miglioramento delle capacità aerobiche che determinano un aumento della vascolarizzazione sistemica e una migliore perfusione a opera del microcircolo con conseguente vantaggio per l'ossigenazione tissutale. L'esercizio fisico produce anche un miglioramento della forza, dell'equilibrio e della

coordinazione con conseguente riduzione del rischio di cadute, anche nella fase in cui non è ancora manifesta un'osteoporosi conclamata (1). Infine, il ricorso a terapie fisiche come crioterapia, elettroterapia antalgica e magnetoterapia, consente di ottenere un effetto antalgico efficace senza incorrere negli effetti collaterali degli antinfiammatori non steroidei. Alla magnetoterapia, viene attribuito anche un potenziale effetto osteoinducente, che risulterebbe assai utile nel trattamento dell'osso porotico. I principi attraverso cui il magnete può condizionare la crescita ossea sono gli stessi dell'effetto piezoelettrico: la creazione di una differenza di cariche elettrostatiche fra due superfici ossee porta all'apposizione ossea preferenziale sulla superficie carica negativamente. Non esistono tuttavia in letteratura studi validati che riconoscano univocamente gli effetti positivi della magnetoterapia sull'osso osteoporotico, né indicazioni riguardo la frequenza e le modalità di utilizzo di queste terapie (1).

CAPITOLO 2

Diabete e Osteoporosi



DIABETE E OSTEOPOROSI

2.1 Meccanismi patogenetici della osteopatia diabetica

Studi epidemiologici recenti hanno suggerito che il diabete è un fattore di rischio indipendente per le fratture femorali, omerali e del piede (32-38). Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare le possibili influenze del diabete sul tessuto osseo: la mancanza di produzione di insulina nel diabete di tipo 1 e l'esaurimento della beta cellula nel diabete di tipo 2 di lunga durata possono causare una riduzione della densità minerale ossea (BMD) (39). D'altra parte, i diabetici di tipo 2 sono frequentemente obesi e l'obesità si associa di solito ad una normale o elevata BMD (40) probabilmente a causa dell'aumento del carico muscolare e di cambiamenti ormonali che interessano gli estrogeni, l'insulina, la leptina e l'adiponectina (40-42). La glicosuria, conseguente al diabete scompensato, può favorire una ipercalciuria che determina perdita di massa ossea (43), mentre i prodotti finale della glicosilazione non enzimatica avanzata (AGEs) possono accumularsi nelle fibre collagene alterando la struttura e la resistenza ossea (44). L'“Insulin like growth factor-I” (IGFI), fattore anabolizzante dell'osso, è presente a bassi livelli nei soggetti diabetici (45) e il processo di infiammazione cronica che determina aumento di produzione di citochine può anch'esso accelerare il rimodellamento osseo e la perdita di BMD (46). Inoltre, il diabete può alterare il microcircolo a livello osseo e contribuire alla fragilità ossea (47-48), anche l'insufficienza renale si associa ad una bassa BMD in donne diabetiche anziane (49, 80). (Tabella 4)

TABELLA 4 Possibili meccanismi con cui il diabete può influenzare il tessuto osseo
OBESITA'
ALTERAZIONI DEL LIVELLO PLASMATICO DI INSULINA
GLICOSILAZIONE DELLE FIBRE COLLAGENE
IPERCALCIURIA
RIDOTTA FUNZIONE RENALE
RIDOTTI LIVELLI DI IGF1
INFIAMMAZIONE
MICROANGIOPATIA A LIVELLO OSSEO

È stato suggerito che l'attività muscolare può stimolare la formazione ossea, quindi le forze generate dalla contrazione muscolare possono essere un importante determinante della qualità dell'osso (50).

Il processo d'invecchiamento si associa ad alcuni cambiamenti fisiopatologici e a declino funzionale che possono risultare in un'aumentata fragilità ossea, disabilità motoria e cadute, dovute almeno in parte ad una ridotta massa e forza muscolari (sarcopenia) (51), questo quadro può essere aggravato dalle presenza di malattie croniche, tra cui il diabete. Negli anziani diabetici la disabilità motoria può determinare un peggioramento del compenso glicometabolico e riduzione della BMD. Nelle donne questo fenomeno è di maggiore entità ed è probabilmente dovuto ad una costituzionale riduzione della massa muscolare e ad un'accelerata di perdita di muscolo dopo la menopausa (52). Negli ultimi anni diversi studi di popolazione hanno dimostrato l'impatto del diabete mellito sulla performance fisica del soggetto anziano. Lo studio "Women's Health and Aging" ha dimostrato, infatti, che le donne diabetiche erano caratterizzate

da un punteggio globale di performance fisica nettamente inferiore rispetto alle coetanee non diabetiche (53).

2.2 Diabete mellito tipo 1 ed osteoporosi

I dati presenti in letteratura suggeriscono una chiara relazione tra la presenza di diabete mellito tipo 1 e una ridotta BMD con un aumentato rischio di frattura. Una ridotta neoformazione ossea è alla base della ridotta massa ossea in corso di deficit insulinico. La carenza insulinica e di IGF-1, fattori trofici per l'osso, determina un'inibizione della fase anabolica del ciclo di rimodellamento osseo. Altri fattori, come le perdite renali di calcio e l'iperparatiroidismo secondario all'insufficienza renale, la microangiopatia, un cattivo controllo metabolico, la malnutrizione, la perdita di peso, unitamente a ridotti livelli di 25(OH)D e 1,25(OH)D₃, possono contribuire a una ridotta neoformazione ossea (54). Studi istomorfometrici sia in modelli animali di diabete mellito immuno-mediato, sia nell'uomo, hanno documentato un rallentamento del processo di rimodellamento osseo, con un ridotto numero di osteoblasti e osteoclasti, una riduzione del tasso di neoapposizione ossea e una ridotta formazione di matrice osteoide (55-56, 80). Gli effetti sulla massa ossea e il conseguente rischio di frattura osteoporotica sono tanto maggiori quanto più precoce è l'insorgenza del diabete. L'insorgenza della malattia nell'infanzia/adolescenza compromette la massa ossea finale, verosimilmente influenzando il picco di acquisizione di massa ossea (57). Vari studi hanno documentato un persistente deficit di massa ossea nei bambini e negli adolescenti diabetici, senza una chiara correlazione con gli indici di controllo metabolico della malattia, con una maggiore

compromissione della componente endostale (58). Un'elevata percentuale di pazienti mostra la presenza di osteopenia femorale (riduzione della BMD paria al 10% rispetto al gruppo di controllo), mentre non esiste una differenza significativa per la BMD lombare, indicando una preferenza per il coinvolgimento dello scheletro appendicolare rispetto a quello assiale. Ciò si riflette in un aumentato rischio di frattura femorale, che si correla con la durata di malattia (59). Sia modelli animali che studi clinici hanno dimostrato che nel diabete mellito tipo 1 il corretto trattamento insulinico, insieme a un adeguato controllo metabolico, può correggere nel soggetto giovane adulto la riduzione di massa ossea ripristinando una corretta fase anabolica e normalizzando i livelli di rimodellamento osseo (60).

2.3 Diabete mellito tipo 2 ed osteoporosi

Numerosi studi hanno dimostrato un'alta incidenza di osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2), nei quali è stato evidenziato, inoltre, un aumento della densità minerale ossea (BMD) da ricondurre probabilmente agli elevati livelli di Body Mass Index (BMI), di frequente riscontro in tale patologia. Nonostante i valori elevati di BMD usualmente riscontrabili in questa popolazione di pazienti, nel Women's Health Study è stato dimostrato un rischio di fratture 1.7 volte maggiore nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione di controllo. Il Rotterdam Study ha confermato un aumento del rischio di frattura in tali soggetti, sia di sesso maschile che femminile, nonostante gli elevati valori di BMD. Si ritiene, pertanto, che il valore di BMD non rappresenti un valido indice predittivo di fratture nella popolazione diabetica; derivando infatti la resistenza ossea dall'integrazione di densità e qualità ossea.

Il paradosso di un' aumentata BMD in presenza di un elevato rischio di fratture nei diabetici di tipo 2 potrebbe essere spiegato dal fatto che i diabetici sono più propensi alle cadute e le fratture sarebbero quasi sempre causate da un trauma da caduta. Un'altra plausibile spiegazione di questo paradosso è l'ipotesi che il diabete si associ ad un' alterata qualità dell'osso, con conseguente incremento del rischio di fratture, non evidenziata dalle misurazioni della BMD (61, 80); i dati presenti in letteratura suggeriscono, inoltre, che il rischio di fratture è ancora maggiore nelle donne diabetiche che usano insulina (62). I soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 hanno una maggiore prevalenza di fattori di rischio per caduta, quali la presenza di neuropatia periferica, una visione ridotta, una ridotta performance muscolare. Nello "Study of Osteoporotic Fractures" (SOF), indagine prospettica su 9654 donne ultrasessantacinquenni con un follow up di 9,4 anni, l'associazione tra diabete e fratture persisteva anche dopo correzione per storia di cadute e altri fattori di rischio di cadute, includendo l'ictus, l'uso di benzodiazepine, la visione ridotta, la ridotta velocità dell'andatura e la neuropatia periferica (63, 80).

I dati disponibili, anche se limitati, indicano che l'aumento del rischio di cadute non spieghi pienamente il maggior rischio di fratture nei soggetti diabetici. È quindi ipotizzabile che una alterata qualità dell'osso con una riduzione della resistenza ossea possa essere un fattore importante dell'aumentato rischio di fratture tra i diabetici. Due studi condotti in animali da esperimento diabetici confermano l'ipotesi che l'osso diabetico possa avere una ridotta resistenza ossea in assenza di una riduzione della BMD (64-65). Un altro studio ha riportato che in ratti diabetici sono presenti a livello femorale una ridotta resistenza alla torsione,

deformazione angolare e assorbimento della energia, nonostante la BMD non sia significativamente ridotta (66). Un'altra possibile spiegazione della ridotta resistenza ossea nel diabete è l'accumulo di prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGEs) nelle fibre di collagene ossee (67).

In uno studio su cadaveri, Wang et al. (68) hanno riscontrato che una maggiore concentrazione di AGEs si associava ad una riduzione della resistenza ossea; pertanto, si è ipotizzato che gli AGEs possano direttamente alterare le proprietà fisiche del collagene (69, 80) e studi in colture cellulari indicano che gli AGEs possano anche influenzare il metabolismo delle cellule ossee. In questo senso è stato riportato che gli AGEs del collagene stimolano la produzione di interleuchina-6 in cellule ossee umane (70), inibiscono la espressione fenotipica degli osteoblasti (71) ed incrementano il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti (72). Un altro meccanismo che può contribuire a spiegare la riduzione della resistenza ossea nel diabete di tipo 2 è una accelerata perdita ossea negli anziani diabetici. Anche le donne anziane diabetiche dello SOF mostravano una perdita di massa ossea più veloce che quelle senza diabete (73); questo risultato era spiegato in parte da una maggiore riduzione di peso corporeo nelle donne diabetiche, effetto riportato anche in altri studi di donne e uomini diabetici (74). Tuttavia, anche nelle donne dello SOF che non perdevano peso, il diabete si associava ad una maggiore velocità di perdita di massa ossea. Oltre alla perdita ponderale, altri possibili meccanismi che possono contribuire a una perdita accelerata di massa ossea negli anziani diabetici includono l'ipercalciuria (75), una ridotta funzionalità renale, una riduzione del livello di insulinemia associata alla progressione del diabete, le complicanze microvascolari e un'aumentata produzione di citochine

(76). Non è del tutto chiaro se le terapie attualmente utilizzate per l'osteoporosi, che hanno dimostrato una riduzione del rischio di fratture in popolazioni di anziani con ridotta BMD, siano in grado di dimostrarsi altrettanto efficaci nella riduzione degli eventi fratturativi negli anziani diabetici di tipo 2, con BMD normale o aumentata. Nonostante ciò, ci sono evidenze iniziali che le terapie antiriassorbitive hanno un effetto simile a quello osservato nei soggetti non diabetici (77, 78) ed è stato suggerito di attuare queste terapie anche in presenza di una BMD normale in anziani diabetici che hanno subito una frattura (79). Non è del tutto chiaro se la terapia antidiabetica aggressiva e la riduzione delle complicanze diabetiche possono avere effetti sull'osso. In conclusione, l'argomento "diabete ed osteoporosi" necessita di ulteriori ed approfondite indagini per comprendere appieno i meccanismi coinvolti. Tuttavia, è consigliabile valutare lo stato osseo nel paziente diabetico con lunga durata di malattia e intraprendere terapie appropriate, oggi a disposizione, laddove esista uno stato osteoporotico iniziale.



Scopo dello studio

SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio osservazionale ha avuto l'obiettivo di valutare il rischio di frattura, calcolato utilizzando l'algoritmo FRAX, in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 ed in una popolazione di controllo, nonché la relazione tra rischio di frattura, controllo glicometabolico e complicanze del diabete.

Pazienti e Metodi



PAZIENTI E METODI

Disegno dello Studio

Il presente studio osservazionale, multicentrico è stato condotto presso tre centri di ricerca partecipanti, l'Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG), l'Università "Sapienza" di Roma e quella di Milano; da Febbraio 2011 a Febbraio 2012, sono stati arruolati contemporaneamente soggetti affetti da DMT2 e non, sia di sesso femminile che maschile. Tali centri sono rispettivamente situati nel sud, centro e nord Italia, il primo si trova in una zona quasi esclusivamente rurale, mentre gli altri due sono situati aree metropolitane. Il protocollo di studio è stato approvato dai comitati etici locali dei tre centri di ricerca e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato a partecipare allo studio.

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- ✚ Età $\geq 45 \leq 90$ anni
- ✚ Pazienti affetti da DMT2 sia in terapia dietetica che farmacologica (tranne TZD) oppure assenza di DMT2 e di familiarità per diabete, per i soggetti di controllo (CTRL)

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- Età ≤ 45 o ≥ 90 anni
- ✚ Diabete di tipo 1
- ✚ Cause secondarie di osteoporosi:
- ✚ Malattie endocrine: ipogonadismo, ipercortisolismo,

iperparatiroidismo, ipertiroidismo, iperprolattinemia, acromegalia, deficit GH

- ✚ Malattie ematologiche: malattie mielo e linfoproliferative, mieloma multiplo, mastocitosi sistemica, talassemia
- ✚ Malattie dell' apparato gastro-enterico: malattie croniche epatiche, morbo celiaco, malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali: gastrectomia, intolleranza al lattosio malassorbimento intestinale, insufficienza pancreatica
- ✚ Malattie reumatiche: artrite reumatoide, LES, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, sclerodermia
- ✚ Malattie renali: ipercalciuria idiopatica renale, acidosi tubulare renale, insufficienza renale cronica (eGFR<30 ml/min)
- ✚ Disturbi psicosociali
- ✚ Dipendenza da alcool o droghe
- ✚ Farmaci per osteoporosi, TZD, trattamento cronico con corticosteroidi, metotrexate, analoghi del GnRH, uso cronico di anticonvulsivanti (fenitoina e barbiturici), eparina, orlistat
- ✚ Trapianto d'organo

Procedure eseguite durante la visita di arruolamento:

- ✚ Firma del consenso informato
- ✚ Raccolta dati anamnestici
- ✚ Compilazione scheda raccolta dati relativi a pregresse fratture. Esame clinico completo, valutazione misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita), calcolo BMI, misurazione Pressione

Arteriosa e Fc. Valutazione dei parametri relativi al FRAX e calcolo dei punteggi FRAXOP e FRAXHIP sulla base del BMI.

- ✚ Per i soggetti diabetici: registrazione di parametri ematochimici come glicemia, HbA1c, emocromo completo con formula, colesterolo totale, LDL (formula di Friedwald), HDL, trigliceridi, uricemia, AST-GOT, ALT-GPT, gamma-GT, CPK, creatinina sierica, calcolo eGFR (MDRD), microalbuminuria, prelievo siero, Valutazione delle complicanze acute e croniche del diabete.

Studio delle complicanze microvascolari:

✚ Nefropatia diabetica

Lo screening veniva effettuato attraverso la misura della microalbuminuria e veniva stimato il valore di GFR con il metodo MDRD utilizzando i valori di creatinina sierica

✚ Retinopatia diabetica

Lo screening veniva effettuato mediante esame del fundus oculi.

✚ Neuropatia diabetica

Lo screening veniva effettuato mediante utilizzo del Diabetic Neuropathy Index (DNI) (Test positivo: >2 punti).

Studio delle complicanze macrovascolari

La malattia vascolare veniva diagnosticata quando i pazienti avevano almeno uno dei seguenti criteri: storia di angina da sforzo o test da sforzo positivo, pregresso infarto del miocardio o procedure di rivascolarizzazione coronarica (by-pass o PTCA), stenosi carotidea emodinamicamente significativa (>70%) o procedure di intervento di endoarterectomia,

precedente ictus cerebri. Tutti i soggetti arruolati non erano ricoverati nei reparti di degenza ospedaliera. I pazienti diabetici, la cui diagnosi era stata effettuata secondo quanto dettato dagli standards italiani per la cura del diabete mellito tipo 2 (89), erano già seguiti regolarmente presso gli ambulatori dei rispettivi centri e periodicamente controllati sia per le visite di follow-up, quanto per lo screening delle complicanze croniche secondo le indicazioni AMD-SID (89). I dati dei rispettivi centri venivano registrati su un database condiviso, mentre quelli relativi alle pregresse fratture erano riferiti dai pazienti. Per la popolazione di controllo sono stati arruolati tra soggetti non parenti dei pazienti diabetici oppure scelti tra le persone che accompagnavano i pazienti con DMT2 e che davano il consenso a partecipare allo studio.

Valutazione statistica dei dati

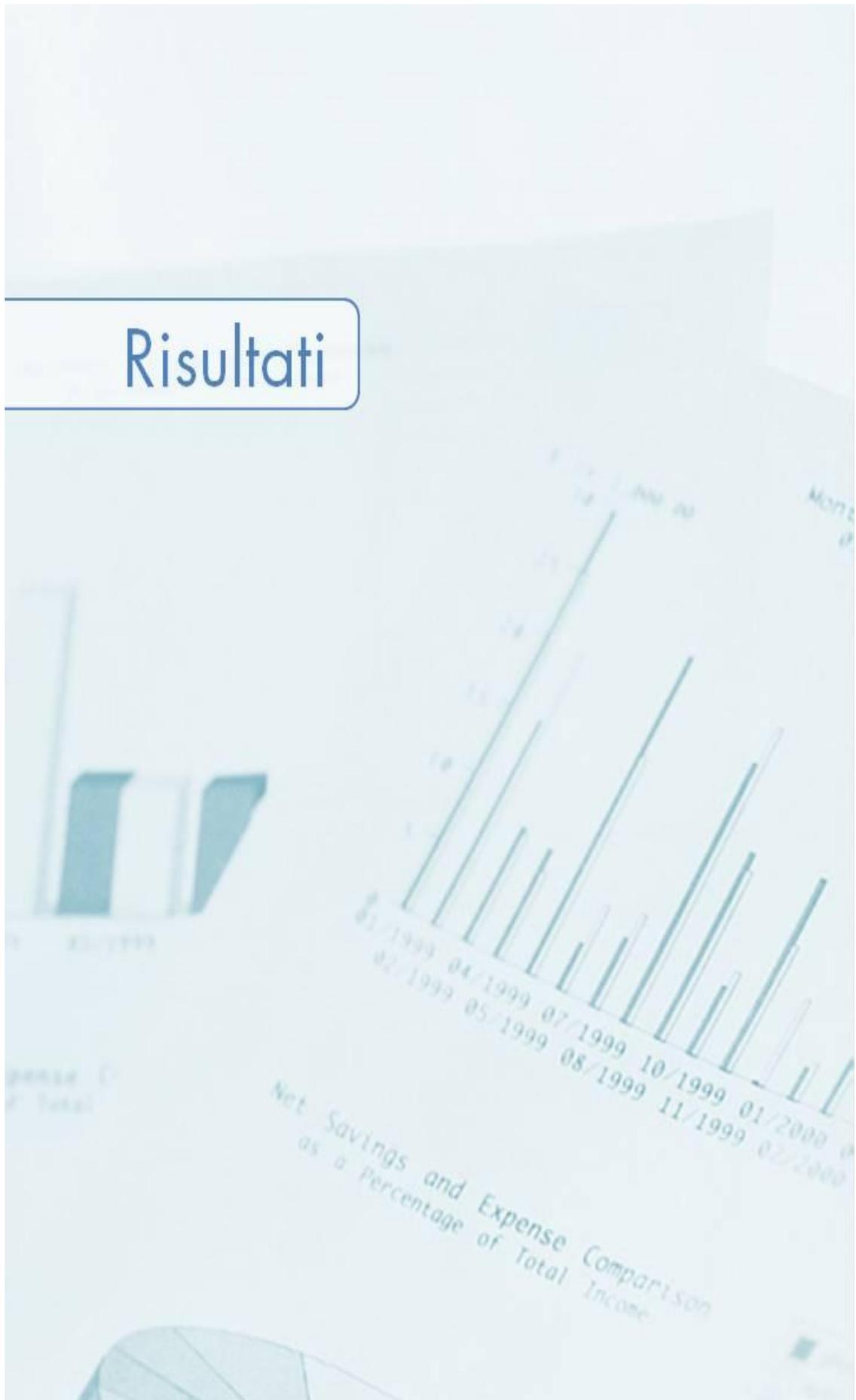
Le caratteristiche cliniche basali dei pazienti sono state riportate, per le variabili categoriche, come frequenza (valori percentuali) e confrontate utilizzando il test del Chi-quadro, o il Test di Fisher, ove appropriato. Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD) per le variabili per cui era possibile giustificare un'assunzione di normalità e altrimenti come mediana (range) e paragonate tra loro utilizzando lo Student's t-test, il Mann-Whitney o l'analisi della varianza (ANOVA). I valori di BMI e di FRAX, a causa della loro distribuzione asimmetrica sono stati sottoposti a trasformazione logaritmica, prima di effettuare l'analisi statistica. Le correlazioni tra i punteggi FRAX e l'età dei pazienti, corretti per il BMI, sono state stimate attraverso il calcolo dei

coefficienti di correlazione parziale di Pearson. Il confronto tra i coefficienti di correlazione è stato valutato utilizzando parametri specifici all'interno di modelli di regressione lineare multipla.

Modelli di regressione lineare misti, sia univariata che multivariata, sono stati utilizzati per testare le associazioni tra i punteggi FRAX l'età, il sesso, il BMI e i seguenti parametri del diabete: emoglobina glicosilata (HbA1c), durata di malattia, presenza di episodi di ipoglicemia, retinopatia, nefropatia, neuropatia periferica, malattie cardiovascolari. Un set ristretto di parametri relativi al diabete è entrato a far parte dell'analisi di associazione, con una metodica "stepwise", i parametri erano aggiunti uno ad uno nel modello di regressione multipla, mentre l'età dei pazienti, il sesso e il BMI erano sempre inclusi.

L'analisi eseguita attraverso l'albero di classificazione e regressione (CART) è stata effettuata per valutare i possibili effetti e le principali interazioni dell'età, del sesso, dell'obesità e dei parametri del diabete nel modulare i punteggi FRAX. Questo metodo identifica sottogruppi distinti e omogenei di pazienti in termini di logaritmo dei punteggi medi FRAX. Ad ogni punto di divisione, il programma sceglie la covariata e i range di questa che massimizzano la differenza tra i gruppi, l'algoritmo si arresta quando l'incremento dell'indice di determinazione R^2 perde significatività alla divisione successiva. In tutte le analisi statistiche è stato tenuto conto dell'effetto clustering dovuto alla potenziale eterogeneità tra i centri (mai significativo). Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata effettuata con il software SAS Release 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Risultati



RISULTATI

Presso i tre centri di ricerca partecipanti sono stati reclutati, da febbraio 2011 a febbraio 2012, 1751 soggetti sia di sesso maschile che femminile; di questi 974 erano pazienti con DM2 (DMT2), 777 controlli (CTRL). La tabella 5 illustra le statistiche descrittive sia dei pazienti con DMT2 che dei controlli. Nel loro insieme i diabetici sono leggermente più anziani rispetto alla popolazione di controllo, infatti, le donne hanno tre anni in più di media, mentre gli uomini sono di tre anni più giovani. Come previsto, peso e BMI dei pazienti con DMT2 sono risultati significativamente più elevati di quelli dei soggetti di controllo. La probabilità a 10 anni, sia per fratture maggiori osteoporotiche che di anca, stimata attraverso l'algoritmo FRAX, in tutto il gruppo e negli uomini con diabete, è risultata significativamente inferiore a quella dei non diabetici. I punteggi corrispondenti delle pazienti con diabete, invece, non sono risultati molto diversi da quelli delle donne prive di diabete mellito tipo 2. Al contrario, il numero di pazienti DMT2 che avevano avuto precedenti fratture era significativamente superiore rispetto a quello dei CTRL, in tutto il campione così come negli uomini e nelle donne con diabete, considerati singolarmente. Più in dettaglio, nella popolazione diabetica, le fratture omerali erano significativamente più frequenti rispetto ai CTRL. La percentuale di pazienti con diabete con pregresse fratture di polso è risultata anch'essa significativamente superiore a quella dei CTRL e tale dato aumentava se venivano analizzate solo le donne diabetiche; questo non si verificava nei pazienti di sesso maschile.

Tabella 5 - Principali caratteristiche dei soggetti studiati.				
		Pazienti con DM2	Controlli	p *
	Tutti	1751	777	
	Maschi	484	235	
	Femmine	490	542	
Età (anni)	Tutti	65.28 ± 9.84	64.04 ± 10.47	0.026
	Maschi	64.84 ± 10.57	67.04 ± 10.86	0.002
	Femmine	65.70 ± 9.06	62.74 ± 10.04	< 0.001
Peso (Kg)	Tutti	78.84 ± 15.53	69.99 ± 13.54	< 0.001
	Maschi	82.73 ± 14.81	78.54 ± 14.39	< 0.001
	Femmine	74.98 ± 15.27	66.25 ± 11.27	< 0.001
Altezza (m)	Tutti	1.62 ± 0.11	1.63 ± 0.08	0.906
	Maschi	1.69 ± 0.08	1.69 ± 0.08	0.244
	Femmine	1.56 ± 0.09	1.60 ± 0.06	< 0.001
BMI (Kg/m)	Tutti	30.47 ± 14.97	26.42 ± 4.56	<0.001**
	Maschi	29.23 ± 10.99	27.33 ± 4.37	<0.001**
	Femmine	31.71 ± 18.03	26.02 ± 4.59	<0.001**
FRAX score (fratture maggiori osteoporotiche)	Tutti	6.35 ± 5.07	7.75 ± 6.93	<0.001**
	Maschi	4.52 ± 2.59	5.20 ± 3.63	<0.001**
	Femmine	8.17 ± 6.17	8.86 ± 7.69	0.839**
FRAX score (fratture di anca)	Tutti	2.17 ± 3.07	2.91 ± 4.56	0.023**
	Maschi	1.58 ± 1.84	2.16 ± 2.93	0.006**
	Femmine	2.75 ± 3.85	3.24 ± 5.08	0.594**
Pregresse fratture (tutte le sedi) (n, %)	Tutti	291 (29.88 %)	159 (20.46 %)	<0.001
	Maschi	150 (30.99 %)	51 (21.70 %)	0.009
	Femmine	141 (28.78 %)	108 (19.93 %)	0.001
Pregresse fratture femorali (n, %)	Tutti	10 (1.03 %)	13 (1.67 %)	0.211
	Maschi	8 (1.65 %)	3 (1.28 %)	0.656
	Femmine	2 (0.41 %)	10 (1.84 %)	0.053
Pregresse fratture omerali (n, %)	Tutti	37 (3.80 %)	16 (2.06 %)	0.038
	Maschi	19 (3.93 %)	3 (1.28 %)	0.067
	Femmine	18 (3.67 %)	13 (2.40 %)	0.235
Pregresse fratture radiali (n, %)	Tutti	55 (5.65 %)	43 (5.53 %)	0.840
	Maschi	28 (5.79 %)	11 (4.68 %)	0.676
	Femmine	27 (5.51 %)	32 (5.90 %)	0.590
Pregresse fratture vertebrali cliniche (n, %)	Tutti	19 (1.96 %)	25 (3.22 %)	0.096
	Maschi	7 (1.45 %)	3 (1.28 %)	0.856
	Femmine	12 (2.45 %)	22 (4.06 %)	0.152
Altre fratture (n, %)	Tutti	184 (18.89 %)	128 (16.47 %)	0.049
	Maschi	97 (20.04 %)	37 (15.75 %)	0.198
	Femmine	87 (17.76 %)	91 (16.79 %)	0.406
Coste	Tutti	20 (2.05 %)	15 (1.93 %)	0.855
Clavicole	Tutti	3 (0.31 %)	3 (0.39 %)	1.000
Gomito	Tutti	7 (0.72 %)	3 (0.39 %)	0.527
Polso	Tutti	41 (4.21 %)	14 (1.80 %)	0.004 [§]
Mano	Tutti	17 (1.75 %)	10 (1.29 %)	0.439
Pelvi, sacro, coccige	Tutti	5 (0.51 %)	8 (1.103 %)	0.211
Ginocchio , rotula	Tutti	8 (0.82 %)	7 (0.90 %)	0.857
Gamba	Tutti	24 (2.46 %)	10 (1.29 %)	0.076
Caviglia	Tutti	24 (2.46 %)	13 (1.67 %)	0.253
Piede	Tutti	49 (5.03 %)	29 (3.73 %)	0.191

I valori delle p sono stati calcolati utilizzando il T-test per le variabili continue e il test del Chi-quadrato (o quello esatto di Fisher, ove appropriato) per le variabili dicotomiche; è stato tenuto conto del possibile effetto cluster centro-mediato. ** I valori delle p sono stati ottenuti dopo trasformazione logaritmica delle variabili continue. § non significativo negli uomini (p = 0.022 nelle donne).

Le tabelle 6A e 6B mostrano rispettivamente l'associazione, nei DM2, sia dei punteggi Frax per frattura maggiore osteoporotica che di anca, con alcune caratteristiche cliniche dei pazienti. I modelli di regressione multipla comprendevano, quali variabili indipendenti, età, sesso, BMI, alcuni parametri rilevanti della malattia diabetica (emoglobina glicosilata, durata di malattia, episodi ipoglicemici, retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattie cardiovascolari), e, come variabile dipendente, i punteggi Frax. Nell'intero campione, l'associazione è risultata significativa con età, sesso, BMI, emoglobina glicosilata ed ipoglicemia. Nei maschi, l'associazione è risultata significativa con età, BMI, ipoglicemia e, solo per i punteggi FraxHIP, con la malattia cardiovascolare. Nelle donne, a parte età e indice di massa corporea, vi era associazione significativa solo dei punteggi di FraxHIP con emoglobina glicosilata e neuropatia.

TABELLA 6A. Associazione lineare tra le probabilità stimate attraverso il FRAX per fratture maggiori osteoporotiche e alcuni parametri del diabete. Sono riportati i coefficienti di regressione univariata e multivariata tra il logaritmo dei punteggi di FRAX, considerato variabile dipendente, e i parametri clinici. E' stata utilizzata una procedura "stepwise" per costruire il modello di regressione multipla

PARAMETRI		UNIVARIATA		MULTIVARIATA	
		Coefficienti regression	p *	Coefficienti regressione	p *
ETA' (anni)	TS	0.04531	< 0.001	0.04269	< 0.001
	M	0.03187	< 0.001	0.03117	< 0.001
	F	0.05993	< 0.001	0.05848	< 0.001
SESSO (maschile)	TS	- 0.5404	< 0.001	- 5217	< 0.001
BMI (Kg/m ²)	TS	- 0.5993	< 0.001	- 0.7410	< 0.001
	M	- 0.7864	< 0.001	- 0.6578	< 0.001
	F	- 0.7961	< 0.001	- 0.5911	< 0.001
HbA1c	TS	0.02359	0.119	0.02023	0.017
	M	0.01992	0.222		
	F	0.033327	0.141		
DURATA MALATTIA (anni)	TS	0.01247	< 0.001		
	M	0.008934	0.024		
	F	0.01302	0.011		
IPOGLICEMIA (si/no)	TS	0.2068	< 0.001	0.08614	0.014
	M	0.1389	0.049	0.1128	0.023
	F	0.2252	0.010		
RETINOPATIA (si/no)	TS	0.07422	0.188		
	M	0.03874	0.544		
	F	0.1059	0.183		
NEFROPATIA (si/no)	TS	0.1537	0.007		
	M	0.1335	0.034		
	F	0.2099	0.010		
NEUROPATIA (si/no)	TS	0.1054	0.178		
	M	0.01169	0.882		
	F	0.221	0.073		
M. CARDIOVASCOLARE (si/no)	TS	0.1629	< 0.001		
	M	0.1620	< 0.001		
	F	0.2477	< 0.001		

*I valori delle p sono stati ottenuti utilizzando un modello statistico che tenesse conto dell'eventuale effetto cluster centro-mediato.

TABELLA 6 B. Associazione lineare tra le probabilità stimate attraverso il FRAX per fratture di anca ed alcuni parametri del diabete. Sono riportati i coefficienti di regressione univariata e multivariata tra il logaritmo dei punteggi di FRAX, considerato variabile dipendente, e i parametri clinici. E' stata utilizzata una procedura "stepwise" per costruire il modello di regressione multipla.

PARAMETRI		UNIVARIATA		MULTIVARIATA	
		Coefficienti regression	p *	Coefficienti regressione	p *
ETA' (anni)	TS	0.1045	< 0.001	0.1017	< 0.001
	M	0.09083	< 0.001	0.08866	< 0.001
	F	0.1195	< 0.001	0.1167	< 0.001
SESSO (maschile)	TS	- 0.5028	< 0.001	- 0.4700	< 0.001
BMI (Kg/m ²)	TS	- 1.3125	< 0.001	- 1.3640	< 0.001
	M	- 1.4260	< 0.001	- 1.1673	< 0.001
	F	- 1.5659	< 0.001	- 1.4789	< 0.001
HbA1c	TS	0.01374	0.634	0.03383	0.013
	M	0.05604	0.136		
	F	0.05283	0.216	0.03188	0.048
DURATA MALATTIA (anni)	TS	0.02932	< 0.001		
	M	0.02478	0.007		
	F	0.03108	0.002		
IPOGLICEMIA (si/no)	TS	0.3595	0.002	0.1483	0.008
	M	0.2188	0.179	0.1952	0.028
	F	0.4541	0.006		
RETINOPATIA (si/no)	TS	0.1622	0.131		
	M	0.1636	0.264		
	F	0.1588	0.291		
NEFROPATIA (si/no)	TS	0.3494	0.001		
	M	0.3194	0.028		
	F	0.4225	0.006		
NEUROPATIA (si/no)	TS	0.4304	0.004		
	M	0.3002	0.092		
	F	0.5475	0.016	0.2097	0.014
M. CARDIOVASCOLARE (si/no)	TS	0.4418	< 0.001		
	M	0.4802	< 0.001	0.1179	0.043
	F	0.4851	< 0.001		

*I valori delle p sono stati ottenuti utilizzando un modello statistico che tenesse conto dell'eventuale effetto cluster centro-mediato.

La tabella 7 mostra i coefficienti di regressione parziale, sia dei punteggi FraxOP che FraxHIP, con l'età, corretti per il BMI. Solo nei maschi, è stata trovata una differenza statisticamente significativa di tali coefficienti tra diabetici e controlli (Tabella 7 A).

TABELLA 7. Confronto dei coefficienti di correlazione parziale tra i punteggi di FRAX e l'età, corretto per il BMI: A, B, C.

TABELLA 7A. Confronto tra i coefficienti dei pazienti con diabete di tipo 2 (DM) e quelli dei soggetti di controllo (CS).							
						P	
Fratture maggiori osteoporotiche	DM	TS	n=974; r=0.709 (< 0.001)	CS	TS	n=777; r=0.705 (< 0.001)	0.297
		M	n=484; r=0.696 (< 0.001)		M	n=235; r=0.722 (< 0.001)	0.123
		F	n=490; r=0.855 (< 0.001)		F	n=542; r=0.826 (< 0.001)	0.989
Fratture di anca	DM	TS	n=974; r=0.850 (< 0.001)	CS	TS	n=777; r=0.851 (< 0.001)	0.538
		M	n=484; r=0.831 (< 0.001)		M	n=484; r=0.861 (< 0.001)	0.034
		F	n=490; r=0.906 (< 0.001)		F	n=542; r=0.893 (< 0.001)	0.553

DM = diabete mellito di tipo 2. **CS** = soggetti di controllo. **TS** = campione totale; **M** = maschi; **F** = femmine. I valori di p sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione lineare multipla; è stato tenuto conto dell' eventuale effetto cluster centro-mediato.

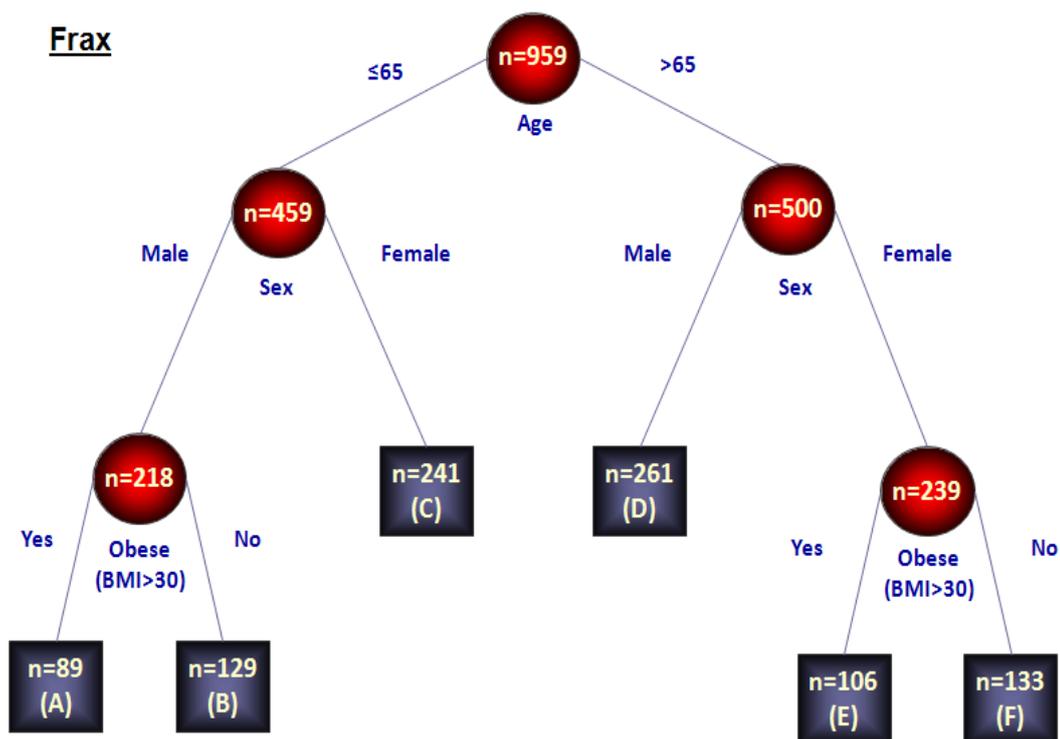
I coefficienti di regressione differiscono notevolmente quando si confrontano gli uomini con le donne in tutto il campione, così come nei diabetici e nei controlli, considerati singolarmente (tabella 7 B).

TABELLA 7B. Confronto tra i coefficienti degli uomini (M) e quelli delle donne (F) sia per i DM che per i CS.						
					P	
	TS	M	n=719; r=0.706 (< 0.001)	F	n=1032; r=0.838 (< 0.001)	< 0.001
Fratture maggiori	DM	M	n=484; r=0.696 (< 0.001)	F	n=490; r=0.855 (< 0.001)	< 0.001
	CS	M	n=235; r=0.722 (< 0.001)	F	n=542; r=0.826 (< 0.001)	< 0.001
	TS	M	n=719; r=0.840 (< 0.001)	F	n=1032; r=0.897 (< 0.001)	< 0.001
Fratture di anca	DM	M	n=484; r=0.831 (< 0.001)	F	n=490; r=0.906 (< 0.001)	< 0.001
	CS	M	n=235; r=0.861 (< 0.001)	F	n=542; r=0.893 (< 0.001)	0.001

Infine, il pannello C della tabella 7 mostra come, nonostante l'alta significatività ($p < 0,001$) per tutti i gruppi studiati, i coefficienti di correlazione tra punteggi di FRAX ed età non siano omogenei, ma alcuni gruppi, sia dei pazienti che dei controlli, che presentano determinate caratteristiche cliniche, mostrino valori diversi di tali coefficienti.

TABELLA 7C. Correlazione di Pearson sia tra i punteggi di FRAX per fratture osteoporotiche maggiori che per le fratture di anca in sottogruppi diversi di pazienti.						
	DIABETE	SESSO	OBESITA' (BMI > 30)	N	FRAX-sc. FRATT. MAGG. OSTEOP.	FRAX-sc. FRATT. DI ANCA
A	SI	M	SI	165	r=0.746 (p<0.001)	r=0.862 (p<0.001)
B	SI	M	NO	315	r=0.666 (p<0.001)	r=0.818 (p<0.001)
C	SI	F	SI	242	r=0.850 (p<0.001)	r=0.907 (p<0.001)
D	SI	F	NO	238	r=0.858 (p<0.001)	r=0.902 (p<0.001)
E	NO	M	SI	63	r=0.755 (p<0.001)	r=0.944 (p<0.001)
F	NO	M	NO	171	r=0.712 (p<0.001)	r=0.836 (p<0.001)
G	NO	F	SI	99	r=0.809 (p<0.001)	r=0.909 (p<0.001)
H	NO	F	NO	435	r=0.818 (p<0.001)	r=0.867 (p<0.001)

Le figure 1 e 2 visualizzano graficamente i risultati di un'analisi, eseguita solo nei soggetti diabetici, attraverso la costruzione di un albero di classificazione e regressione (CART) che ha permesso di discriminare particolari gruppi di pazienti (da gruppo A ad F) che hanno nel loro interno valori alquanto omogenei dei punteggi Frax. Così, per il FraxOP (Figura 1), il primo discriminante è risultato essere l'età al di sopra o al di sotto dei 65 anni, seguita dal sesso e poi, negli uomini più giovani e nelle donne più anziane, dall'obesità. Invece, per il Frax HIP (Figura 2), ancora una volta il primo parametro di segregazione era l'età superiore o inferiore ai 65 anni, ma, tra i pazienti di età inferiore ai 65 anni, l'analisi ha prodotto un'ulteriore suddivisione dell'età sopra o sotto i 50 anni (senza considerare il genere). Tra i pazienti di età superiore ai 65 anni, il parametro discriminante successivo era il sesso e poi l'obesità. I punteggi di Frax più elevati sono stati riscontrati nelle diabetiche non obese ultrasessantacinquenni. Tra parentesi è riportata la percentuale di pazienti con punteggi FraxOP > 20% (figura 1) e con punteggi per frattura di anca > 3% (figura 2), che, secondo le linee guida NOF, meriterebbero di iniziare la terapia. Come evidenziato, la probabilità calcolata di incorrere in una frattura maggiore osteoporotica non era trascurabile per almeno due gruppi di pazienti (gruppi E e F) e quella per frattura di anca era notevolmente elevata per un discreto numero di pazienti, soprattutto di sesso femminile (gruppi D, E ed F).

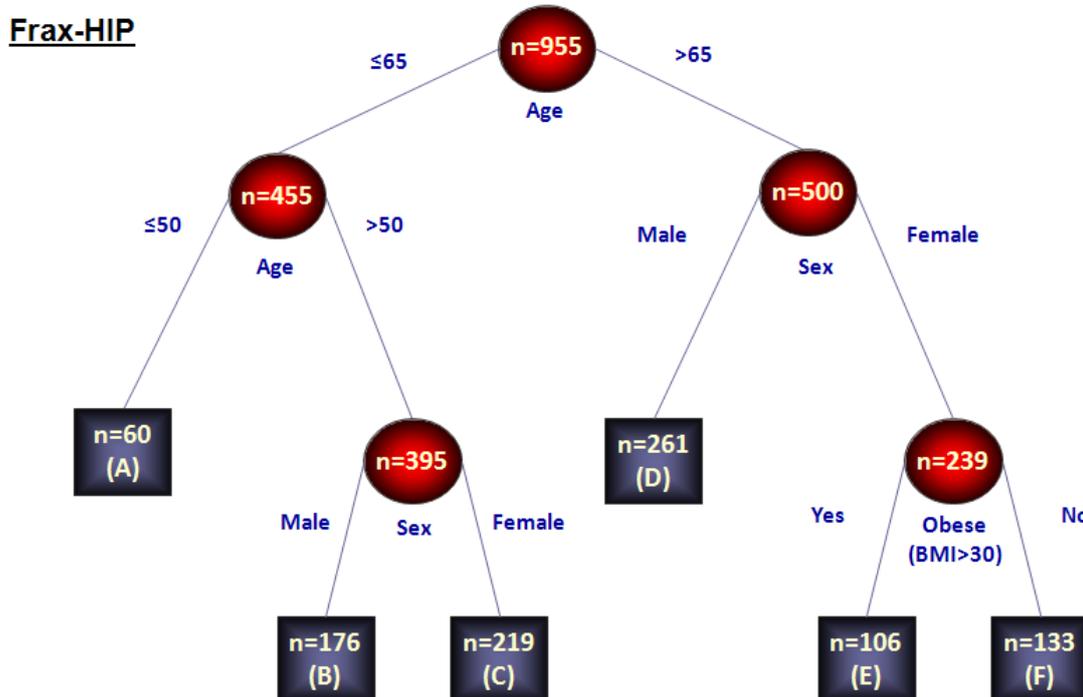


Sottogruppi	FraxOP (media±SD)	Log-FraxOP (media±SD)	Numero pz con FraxOP>20%	95% CI
A (N=89)	2.559±1.321	0.856±0.380	0 (0.00%)	N.E.
B (N=129)	3.343±1.589	1.124±0.388	0 (0.00%)	N.E.
C (N=241)	4.498±2.158	1.405±0.441	0 (0.00%)	N.E.
D (N=261)	5.776±2.631	1.669±0.399	0 (0.00%)	N.E.
E (N=106)	9.896±5.558	2.179±0.452	6 (5.66%)	(2.11 – 11.91) %
F (N=133)	13.475±7.055	2.494±0.444	18 (13.53%)	(8.22 – 20.54) %

FIGURA 1

Albero di classificazione e regressione (CART) per i punteggi FraxOP che mostra la stratificazione della casistica dei pazienti con diabete di tipo 2. Tale stratificazione viene effettuata dal programma in modo che ciascun sottogruppo di pazienti sia caratterizzato da uno stesso livello di omogeneità dell'indice Frax (trasformato nel suo logaritmo) e che allo stesso modo sia massima la differenza tra i gruppi neoformati. Il processo di splitting viene interrotto quando l'incremento dell'indice di determinazione R^2 negli splitting successivi di ciascun nodo diventa inferiore a 0,01. Nei riquadri sono riportati i valori medi dei punteggi Frax dei vari sottogruppi di diabetici (Gruppi da A ad F) e, tra parentesi, la percentuale di pazienti (con i rispettivi intervalli di confidenza del 95%) con punteggi di FraxOP superiore al 20%.

N.E: Not Estimable



Sottogruppi	FraxHip (media±SD)	Log-FraxHip (media±SD)	Numero pz con Fraxhip>3%	95% CI
A (N=60)	0.252±0.493	-1.906±0.775	1 (1.67%)	(0.04 – 8.94) %
B (N=176)	0.495±0.487	-0.970±0.688	2 (1.14%)	(0.14 – 4.04) %
C (N=219)	0.762±0.636	-0.515±0.689	3 (1.37%)	(0.28 – 3.97) %
D (N=261)	2.515±2.024	0.670±0.694	70 (26.82%)	(21.54 – 32.63) %
E (N=106)	3.560±3.760	0.957±0.739	43 (40.57%)	(31.13 – 50.54) %
F (N=133)	5.829±4.901	1.489±0.719	85 (63.91%)	(55.13 – 72.05) %

FIGURA 2

Albero di classificazione e regressione (CART) per i punteggi di Frax HIP che mostra la stratificazione della casistica dei pazienti con diabete di tipo 2 . Tale stratificazione viene effettuata dal programma in modo che ciascun sottogruppo di pazienti sia caratterizzato da uno stesso livello di omogeneità dell'indice Frax (trasformato nel suo logaritmo) e che allo stesso modo sia massima la differenza tra i gruppi neoformati. Il processo di splitting viene interrotto quando l'incremento dell'indice di determinazione R^2 negli splitting successivi di ciascun nodo diventa inferiore a 0,01. Nei riquadri sono riportati i valori medi dei punteggi Frax dei vari sottogruppi di diabetici (Gruppi da A ad F) e, tra parentesi, la percentuale di pazienti (con i rispettivi intervalli di confidenza del 95%) con punteggi di FRAX HIP superiore al 3%.

Discussioni e Conclusioni



DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Nel presente studio abbiamo studiato il rischio a 10 anni di frattura in una popolazione italiana di pazienti affetti e non da DMT2, attraverso l'utilizzo dell'algoritmo FRAX, nonché la prevalenza di pregresse fratture ossee. Abbiamo osservato che i pazienti con DMT2 presentano un maggior numero di pregresse fratture rispetto alla popolazione di controllo, nonostante la probabilità stimata, per fratture maggiori osteoporotiche e dell'anca, sia risultata significativamente inferiore. Negli uomini affetti da diabete tipo 2 la regressione dei punteggi FRAX con l'età, corretta per il BMI, differisce da quella dei controlli dello stesso sesso. Inoltre, la probabilità per fratture maggiori osteoporotiche e, in particolare, per quella di anca, in base alla valutazione del FRAX, appare tutt'altro che trascurabile tra i diabetici. Per contenere i costi abbiamo scelto di calcolare i punteggi FRAX in base al BMI e non in base alla BMD. In effetti, l'identificazione di pazienti ad alto rischio di frattura, attraverso l'impiego dei soli fattori di rischio clinici, non sembra essere considerevolmente influenzata dalla mancanza della BMD, quando viene utilizzato tale algoritmo (90). Sebbene siano stati proposti molti algoritmi predittivi di rischio di fratture più (91-93) alcune controversie sulla applicabilità clinica del FRAX in sottopopolazioni specifiche (95-96). Tuttavia, esso rimane attualmente, a livello mondiale, l'algoritmo standard di riferimento per la predizione del rischio di frattura.

Come ampiamente spiegato in precedenza, il FRAX si basa su una serie di meta-analisi di dati provenienti da nove coorti di popolazioni di tutto il mondo, ed è stato convalidato in modo indipendente in undici coorti

con simile distribuzione geografica (97). Ciò ha consentito la messa a punto di versioni dell'algoritmo specifiche per ogni nazione, calibrando tale strumento in base all'epidemiologia della regione in cui è utilizzato, sia in termini di eventi previsti che di rischio competitivo di morte. Proprio la possibilità di confrontare diverse regioni del mondo, utilizzando un approccio specifico per ogni paese, ma omogeneo da un punto di vista metodologico, è l'elemento di forza del FRAX. I punteggi FRAX consentono, dunque, la stratificazione dei pazienti secondo la loro probabilità futura di frattura, rapportandola a popolazione di diverse regioni. Nei diabetici di tipo 2 con punteggi FAX più bassi rispetto ai controlli, viene spontaneo aspettarsi un tasso di fratture inferiore; tuttavia, nel presente studio, i DMT2 presentavano una percentuale maggiore di pregresse fratture, rispetto ai soggetti non diabetici, arruolati contemporaneamente. La minima differenza di età riscontrata tra l'intero campione di pazienti, come pure tra le donne diabetiche e i CTRL, sebbene fosse statisticamente significativa, non risultata rilevante da un punto di vista clinico. D'altra parte, i nostri risultati sono in linea con quelli di altri lavori precedentemente pubblicati che mostrano una più alta incidenza di fratture nei pazienti diabetici, nonostante valori di BMD elevati (80,85,86). La fragilità ossea di questi pazienti non sembra essere adeguatamente studiata attraverso la valutazione della sola BMD, ma si rendono necessari ulteriori sforzi per riuscire a meglio prevedere le fratture, considerando, ad esempio, fattori di rischio clinici connessi al diabete. In realtà, il tasso più alto di pregresse fratture non implica necessariamente un aumentato rischio di fratture future (che è, in effetti, ciò che valuta il FRAX), ma pone qualche dubbio sulla capacità predittiva del FRAX in questa

sottopopolazione. Due studi, basati sulla revisione di dati di ricerche effettuate su grandi coorti, (80, 98) hanno confermato che un più alto punteggio FRAX predice il rischio di frattura anche nei diabetici, ma l'algoritmo sottostimerebbe il rischio rispetto ai pazienti non diabetici. Tali perplessità, relative all'impiego di questo strumento nel predire il rischio di frattura nel DMT2, sono indirettamente suggerite anche dai dati da noi raccolti. E' auspicabile che lo studio longitudinale attualmente in corso, attraverso la raccolta di informazioni dettagliate sulla malattia, terapia, complicanze e comorbidità, possa fornire maggiori informazioni sulle caratteristiche cliniche del diabete mellito per chiarire i meccanismi che determinano un aumento del rischio di fratture ossee nel DMT2. Dati interessanti sono stati forniti dalla regressione dei punteggi FRAX con l'età, corretta per BMI; sebbene l'equazione utilizzata per generare il FRAX, essendo coperta da brevetto, non sia di dominio pubblico, è noto che l'età e il BMI sono due principali determinanti di questa. Quindi, che i coefficienti parziali di regressione fossero altamente significativi nei pazienti e nei CTRL, era atteso e il fatto che differiscano quando si confrontano gli uomini con le donne non fa altro che confermare la validità del nostro campione. Ma, curiosamente, quando sono stati confrontati i coefficienti di regressione dei punteggi FraxHIP con l'età corretti per BMI, i coefficienti dei maschi diabetici presentavano differenze significative rispetto ai CTRL. Questo potrebbe significare che negli uomini con diabete altri fattori di rischio, diversi da quelli inclusi nel FRAX, svolgono un ruolo rilevante nel determinare il rischio di frattura di anca a 10 anni. La regressione parziale tra punteggi FRAXOP e di FRAXHIP con l'età mostra anche una certa differenza tra alcuni sottogruppi individuati in base al sesso e/o alla

presenza o assenza di diabete o di obesità (tabella 7B). Solo per i pazienti con diabete, abbiamo utilizzato modelli di regressione multipla "parsimoniosi" considerando come variabili dipendenti i punteggi di FRAX OP (tabella 6A) o di FRAX HIP (tabella 6B) ed età, sesso e indice di massa corporea, insieme a caratteristiche cliniche specifiche della malattia diabetica, come variabili indipendenti. Tra queste ultime, l'emoglobina glicosilata (Hb1Ac), la durata di malattia, gli eventi ipoglicemici, la presenza o assenza di retinopatia, neuropatia periferica, nefropatia e complicanze vascolari del diabete. L'associazione dei punteggi FRAXOP era rafforzata, nell'intero campione, quando al modello venivano aggiunte l'HbA1c e l'ipoglicemia e, solo nei maschi, quando veniva considerata l'ipoglicemia. I modelli di regressione significativi per i punteggi FRAXHIP includevano ancora una volta gli episodi ipoglicemici e l'HbA1c in tutti i pazienti, l'ipoglicemia e le complicanze vascolari nei maschi, l'HbA1c e la neuropatia nelle donne. Considerando sia l'insieme di parametri clinici che generano i punteggi FRAX e il disegno trasversale del presente studio, tali associazioni non possono essere considerate frutto del caso. Esse meritano interesse, in quanto potrebbero delineare specifici quadri clinici, che peserebbero come fattori di rischio aggiuntivi da considerare nei DMT2. Infine, la costruzione degli alberi di classificazione e regressione ha permesso di identificare, tra i pazienti con diabete, sottogruppi distinti da un punto di vista clinico ma omogenei al loro interno, caratterizzati da punteggi FRAX simili. In questo modo abbiamo valutato gli effetti e le interazioni di parametri quali età, sesso, obesità, e diabete che possono avere un ruolo nel modulare i punteggi FRAX. Si noti come questa segregazione non sia basata su criteri prefissati di divisione,

ma avvenga attraverso un processo analitico effettuato dal programma statistico, che individua ad ogni fase di partizionamento la covariata e i range di questa che massimizzano la differenza tra i gruppi; l'algoritmo si arresta quando l'incremento dell'indice di determinazione R^2 perde significatività alla divisione successiva. Questo metodo ci ha permesso di identificare sottogruppi differenti di pazienti con diverse probabilità di rischio di frattura stimata dall'algoritmo FRAX. E' stato possibile in tal modo individuare numerosi pazienti DM2 che presentavano punteggi FRAX al di sopra della soglia terapeutica, per la quale i benefici sono superiori ai costi, secondo le raccomandazioni della NOF (99-101). L'analisi CART ci ha permesso di identificare specifici sottogruppi di pazienti, ben caratterizzati clinicamente, con elevato rischio di frattura, specie dell'anca. Come illustrato nella figura 2, le donne diabetiche ultrasessantacinquenni meritano senz'altro una valutazione diagnostica accurata e un appropriato follow-up. Punti di forza del nostro studio derivano dal fatto che, a differenza di studi precedenti (102, 103), abbiamo incluso un ampio campione di DM2, accuratamente studiati da un punto di vista clinico, dei quali i punteggi FRAX sono stati correlati con alcuni parametri caratterizzanti la malattia diabetica. Sono stati raccolti anche i dati relativi alle fratture e calcolati i punteggi FRAX di soggetti di controllo che sono stati arruolati contemporaneamente ai diabetici, per evitare bias storico di raccolta dei dati. Infine, la nostra popolazione in studio è stata arruolata da tre centri diversi per posizione geografica e contesto urbano/rurale, come pure per tradizioni socio-culturali e abitudini alimentari, così da avere un campione quanto più rappresentativo del contesto nazionale. La ricerca da noi effettuata presenta dei limiti, primo

fra tutti il dato relativo alle fratture che è stato riferito dai pazienti. Questi dati potrebbero essere imprecisi, specie quelli relativi alle persone più anziane (104); le fratture da fragilità, inoltre, potrebbero essere state riferite come fratture da trauma in quanto il paziente potrebbe aver sovrastimato l'entità del trauma che ha provocato la frattura. Abbiamo considerato, poi, solo le fratture più facilmente identificabili e non abbiamo raccolto i dati relativi, ad esempio, alle deformità vertebrali non cliniche. Un altro possibile limite è che i nostri dati si riferiscono alla popolazione italiana e non è possibile paragonarli a quelli di pazienti provenienti da altri Paesi. La numerosità del campione raccolto, sebbene adeguata per raggiungere solide conclusioni statistiche, è inferiore a quella degli studi precedenti. Questo studio, infine, sebbene fornisca informazioni meno generalizzabili rispetto agli studi di coorte, rispecchia, tuttavia, l'ambito della reale pratica clinica.

Bibliografia



Bibliografia

1. Carlina V. Albanese, R. Passariello: Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso – Clinica e diagnostic, Springer 2009.
2. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS 2012.
3. Riggs BL, Melton LJIII. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 75:899-901, 1983.
4. Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism*, 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp.314-316, 2003.
5. Heaney RP. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res* 9:1515-1523, 1994.
6. Marcus R. The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1-5, 1996.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women in a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:337-349, 1996
8. Marcus R. Post-menopausal osteoporosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16:309-327, 2002.
9. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 15:2-12, 2000.
10. Raisz LG. Estrogen and bone: new pieces to the puzzle. *Nat Med* 2:1077-1078, 1996.
11. Riggs BL, Khosla S, Melton LJIII. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23:279-302, 2002.
12. Isaia G, Giorgini R, Rini GB et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteopor Int* 14:577-582, 2003.
13. Holick MF. The vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281, 2007.
14. Ammann P, Rizzoli R (2003). Bone strength and its determinants". *Osteoporosis Int* 14 Suppl 3:S13-18, 2003.

15. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287, 1994.
16. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6665-6669, 1992.
17. Van Der Voort DJ, Van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increase fracture risk at older age. *Osteoporos Int* 14:525-530, 2003.
18. NHI Consensus Conference Optimal calcium intake, *JAMA* 272:1942-1948, 1994.
19. Lloyd T, Andon MB, Rollings N et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 270:841-844, 1993.
20. Gaddi A, Cicero AF, Wani FO et al. The realization of a project aimed at reducing the plasma lipid level in a large Italian population improve the mean calcium daily intake: the Brisighella Study. *Eur J Clin Nutr* 55:97-106, 2001.
21. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fracture: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 77:504-511, 2003.
22. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporosis Int* 19:1219-1223, 2008.
23. Fleish HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 29:55-62, 1997.
24. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25:97-106, 1999.
25. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ et al. Estrogen binding, receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 241:81-84, 1988.
26. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 241:84-86, 1988.
27. Korach KS, Couse JF, Curtis SW et al. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. *Recent Prog Horm Res* 51:159-186, 1996.
28. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 328:688-696, 2005.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of

- estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333, 2002.
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene:results from a 3-year randomized clinical trial. Multiplr Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Invistigators. *JAMA* 282:637-645, 1999.
 31. Siris E, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years:results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Mineral Res* 20:1514-1524, 2005.
 32. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*; 186: 32-8, 2001.
 33. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*; 24: 1192-7, 2001.
 34. 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: 920-5, 1999.
 35. 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: 920-5, 1999.
 36. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol*; 137: 1203-11, 1993.
 37. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 57: M64853, 2002.
 38. Keegan TH, Kelsey JL, Sidney S, Quesenberry CP. Foot problems as risk factors of fractures. *Am J Epidemiol*; 155: 926-31, 2002.
 39. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 22: 1196-200, 1999.
 40. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*; 29: 114-20, 2001.

41. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*; 8: 567-73, 1993.
42. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*; 33: 646-51, 2003.
43. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, et al. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol*; 12: 779-90, 2001.
44. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*; 28: 1297-31, 1996.
45. Li JB, Wang CY, Chen JW, Feng ZQ, Ma HT. Expression of liver insulin-like growth factor 1 gene and its serum level in patients with diabetes. *World J Gastroenterol*; 10: 255-9, 2004.
46. Manolagas, SC, Jilka, RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*; 332: 305-11, 1995.
47. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*; 12: 283-9, 1997.
48. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest*; 82: 1399-405, 2002.
49. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 1646-9, 2004.
50. Seguin R, Nelson ME. The benefits of strength training for older adults. *Am J Prev Med*; 25: 141-9, 2003.
51. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*; 95: 1717-27, 2003.
52. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*; 159: 413-21, 2004.

53. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care*; 25: 61-7, 2002.
54. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 9(6):525-531, 1999.
55. Shires R, Teitelbaum SL, Bergfeld MA et al. The effect of streptozotocin-induced chronic diabetes mellitus on bone and mineral homeostasis in the rat. *J Lab Clin Med* 97(2):231-240, 1981.
56. Valcourt U, Merle G, Gineyts E et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 282(8):5691-5703, 2007.
57. Karagüzel G, Akçrin S, Ozdem S et al. Bone mineral density and alteration of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(6):805-814, 2006
58. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 10(4):307-311, 1999.
59. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166(5):495-505, 2007.
60. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 11(5):455-459, 2000
61. Barret-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 268:3333, 1992.
62. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud Ke, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Nevitt MC, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 25:1749, 2002.
63. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud Ke, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR, Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have a higher risk of fracture: a prospective study. *J ClinEndocrinol Metab* 86:32, 2001.

64. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, Enwemeka CS. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 54:1, 2004.
65. Verhaeghe J, van Herck E, Visser Wj, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E, Bouillon R. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 39:477, 1990.
66. Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, Geusen P, Visser WJ, Van Herck E, Van Bree R, Magitsky S, Bouillon R. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 9:1657, 1994.
67. Beisswenger PJ, Makita Z, Curphey TJ, More LL, Jean S, Brinck-Johnsen T, Bucala R, Vlassara H. formation of immunochemical advanced glycosylation and products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes* 44:824, 1995.
68. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 31:1, 2002.
69. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP, Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 28:195, 2001.
70. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H, Sato B, Okada S, Kishimoto T. Advanced glycation end products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 12:439, 1997.
71. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 11:931, 1996
72. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Hone K, Maeda K, Kurokawa K, Taketomi S. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 8:260, 1997.
73. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Nevitt MC, Resnick HE, Margolis KL, Hillier TA, et al, Older women with diabetes have a higher rate of bone loss at the hip. *J Bone Miner Res* 15:188, 2000.
74. Looker HC, Knowler WC, Hanson RL. Changes in BMI and weight before and after the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1917, 2001.

75. Bjorgaas M, Haug E, Johnsen HJ. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents. *Calcif Tissue Int* 65:121, 1999.
76. Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, Geusens P, Visser WJ, Van Herck E, Van Bree R, Magitsky S, Bouillon R. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 9: 1657, 1994.
77. Ensrud KE, Cauley JA, Zhou L, Mason TM, Bowman PJ, Harper KD. Effect of raloxifene hydrochloride (RLX) on bone mineral density (DMO) and bone turnover markers in diabetic women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. *J Bone Miner Res* 16:415, 2001.
78. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 44:2032, 2000.
79. Nakashima A, Nakashima R, Ito T, Masaki T and Yorioka N. HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 21:1020, 2004.
80. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 Diabetes and Bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 11:2231-2237, 2012.
81. Hu FB. Globalization of diabetes. The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*; 34: 1249-1257, 2011.
82. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, 2011.
83. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-53, 2004.
84. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29:517-52, 2001.
85. Janghorbani M, Willet WC, Feskanich D, Hu F. Prospective Study of diabetes and risk of hip fracture – The Nurses’ Health Study. *Diabetes Care* 29:1573-1578, 2006.

86. De Liefde I.I, Van Der Klift M, De Laet C.E.D.H., Van Daele P.L.A., Hofman A., Pols H.A.P. Bone Mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16:1713-1720, 2005.
87. Schwartz AV, Vittinghof E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM for the Study Of Osteoporotic Fractures (SOF), the Osteoporosis in Men (MrOs), and the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Groups. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*; 305: 2184-2192, 2011.
88. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*; 27: 301-308, 2012.
89. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2. Infomedica Ed. Torino, 2011. pp 6-54.
90. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*; 90: 1-13, 2012.
91. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos*; 19: 1431-1444, 2008.
92. Chen P, Kregge JH, Adachi JD, Prior JC, Tenenhouse A, Brown JP, Papadimitropoulos E, Kreiger N, Olszynski WP, Josse RP, Goltzman D; CaMOS Research Group. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res*; 24: 495-502, 2009.
93. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*; 339: b4229.doi:10.1136/bmj.b4229, 2009.
94. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int*; 23: 423-431, 2012.
95. Bolland MJ, Grey A, Gamble G, Reid IR. Comment on Kanis et al.: Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int*; May 15 (pub ahead of print), 2012.
96. Wright NC, Saag KG. From fracture risk prediction to evaluating fracture patterns: recent advances in the epidemiology of osteoporosis. *Curr Rheumatol*; 14: 205-211, 2012.

97. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int*; 21[Suppl2]: S407-S413, 2010.
98. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos*; 19: 1431-1444, 2008.
99. Chen P, Kregge JH, Adachi JD, Prior JC, Tenenhouse A, Brown JP, Papadimitropoulos E, Kreiger N, Olszynski WP, Josse RP, Goltzman D; CaMOS Research Group. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res*; 24: 495-502, 2009.
100. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*; 339: b4229.doi:10.1136/bmj.b4229, 2009.
101. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int*; 23: 423-431, 2012.
102. Bolland MJ, Grey A, Gamble G, Reid IR. Comment on Kanis et al.: Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int*; May 15 (epub ahead of print), 2012.
103. Wright NC, Saag KG. From fracture risk prediction to evaluating fracture patterns: recent advances in the epidemiology of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*; 14: 205-211, 2012.
104. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int*; 21[Suppl2]: S407-S413, 2010.