

ASSOCIAZIONE TRA CONTROLLO GLICEMICO E RISCHIO DI FRATTURE IN PAZIENTI DIABETICI

Premessa

Il diabete mellito (DM) è associato a un aumento del rischio di fratture ossee da fragilità. È stato osservato che donne giovani con DM tipo 1 (DMT1) e con DM tipo 2 (DMT2) hanno un aumentato rischio di frattura del femore (1). Non è chiaro quale sia il ruolo del controllo glicemico sul rischio di frattura.

Di recente è stato pubblicato uno studio che ha valutato l'associazione tra controllo glicemico e rischio di fratture da fragilità non vertebrali in pazienti con nuova diagnosi di DMT1 e DMT2 (2).

Metodologia dello studio

Studio caso-controllo, in una coorte di pazienti diabetici provenienti da un registro nazionale di medicina generale del Regno Unito. Sono stati selezionati i pazienti che avevano avuto una diagnosi di DMT1 o DMT2 nel periodo dal 1° gennaio 1995 al 31 dicembre 2015. Da questa coorte sono stati esclusi i pazienti per i quali non era possibile risalire alla classificazione del diabete e quelli con diagnosi di neoplasia, HIV o abuso di alcool.

La coorte selezionata era costituita da **160.133 pazienti diabetici (9.542 con DMT1 e 150.591 con DMT2)**; tra questi, i pazienti che avevano avuto una frattura da fragilità sono stati classificati come "casi" e per ognuno di questi sono stati selezionati 4 controlli confrontabili per età, sesso, durata di malattia e tipo di DM.

Dal database, sono stati raccolti i dati relativi a: età di comparsa e sede della frattura, BMI, fumo, complicanze micro- e macro-vascolari, terapie ipoglicemizzanti, terapie con bisfosfonati, calcio e/o vitamina D e parametri metabolici (HbA1c al momento della diagnosi di DM, media dei valori di HbA1c nei 3 anni precedenti la frattura e ultimo valore di HbA1c prima della frattura).

Risultati

Fratture da fragilità si osservavano nel **5.9%** del **totale** dei pazienti **diabetici**.

Differenze e analogie fra DMT1 e DMT2		
	DMT1	DMT2
HbA1c	8.7%	7.3%
Fratture da fragilità	7%	5.8%
Età media al momento della frattura (anni)	28	71
Donne	46%	71%
BMI (kg/m ²)	26.5	30.2
Tempo mediano dalla diagnosi di DM alla frattura ossea (anni)	4.5	4.5
Fattori che aumentano il rischio di frattura	Scarso controllo glicemico (HbA1c >8%) e complicanze micro-vascolari (retinopatia e nefropatia)	Uso di pioglitazone e rosiglitazone

Conclusioni e commento

Questo studio suggerisce che **gli effetti del controllo glicemico sul rischio di frattura sono differenti a seconda della tipologia di DM**: solo nel DMT1 è stata osservata un'associazione tra scarso controllo glicemico e rischio di fratture da fragilità. La terapia con glitazoni è risultata associata ad aumento del rischio di fratture da fragilità nel DMT2, indipendentemente dal controllo glicemico.

I **punti di forza** di questo studio sono la numerosità del campione, la lunga durata del *follow-up* e l'analisi separata dei dati relativi ai pazienti con DMT1 e DMT2. Una condizione di fragilità ossea è comune alle due forme di diabete, ma i meccanismi eziopatogenetici potrebbero essere diversi. L'insulina è un ormone anabolizzante che stimola la funzione osteoblastica. La carenza di insulina nel DMT1 potrebbe causare una diminuzione degli osteoblasti, con ridotto picco di massa ossea (3). Nel DMT2, invece, la massa ossea è di solito normale o aumentata, ma si osserva un aumento della porosità corticale. Queste differenze potrebbero spiegare la correlazione tra controllo glicemico e rischio di frattura osservata in questo studio. In entrambe le tipologie di



diabete, la comparsa della frattura da fragilità è precoce nella storia clinica della malattia (mediana di 4.5 anni). Le principali **limitazioni** di questo studio sono: basso numero di pazienti con DMT2 in scarso controllo glicemico, possibilità di erronea classificazione del DM e mancanza di informazioni circa la causa della frattura (es. ipoglicemia).

Nella pratica clinica, è utile **ricordare il potenziale effetto negativo dei glitazoni sul metabolismo osseo**, come già osservato sia in studi pre-clinici che clinici (4,5).

Bibliografia

1. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* [1999, 42: 920-5](#).
2. Vavanikunnel J, Charlier S, Becker C, et al. Association between glycemic control and risk of fracture in diabetic patients: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 1645-54](#).
3. Terada M, Inaba M, Yano Y, et al. Growth inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* [1998, 22: 17-23](#).
4. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* [2005, 146: 1226-35](#).
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinediones use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 3349-54](#).