

## Fratture osteoporotiche e tecnica di ultrasonografia ossea in pazienti con diabete mellito tipo 2



L. Tonutti, S. Agus, V. Calabrò, C. Cipri, C. Motta, M.A. Pellegrini, A. Purinan, F. Vescini, F. Grimaldi  
tonutti.laura@aoud.sanita.fvg.it

SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" Udine

**Parole chiave:** Diabete tipo2, Osteoporosi, QUS  
**Keywords:** Type 2 diabetes, Osteoporosis, QUS

Il Giornale di AMD, 2015;18:170-176

### Riassunto

Il diabete mellito tipo2 (DM2) è una malattia metabolica che può essere associata a osteoporosi e comparsa di fratture ossee. La densitometria ossea (DXA) non ha dimostrato risultati affidabili nella valutazione del rischio di fratture nei soggetti con DM2. Nella popolazione generale, i dati ottenuti con l'ultrasonografia ossea (QUS) hanno dimostrato di essere altrettanto predittivi di frattura quanto quelli ottenuti con la DXA. Scopo dello studio è stato quello di valutare il rischio di fratture dovute ad osteoporosi utilizzando lo studio ultrasonografico dell'osso calcaneare nei soggetti con DM2. È stato studiato un gruppo di 108 pazienti DM2, confrontati con una popolazione di 287 soggetti sani, paragonabili per età e sesso. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica (QUS) del calcagno. Lo studio ha evidenziato che, rispetto ai controlli sani, i pazienti con DM2 hanno dimostrato valori di QUS T-score significativamente inferiori nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. All'interno della popolazione diabetica, negli individui con anamnesi di fratture (Fx) tutti i parametri valutati con l'indagine QUS erano significativamente inferiori rispetto ai diabetici senza fratture (NFx). La regressione logistica identifica proprio l'indice di stiffness quale terzo predittore indipendente nel determinismo delle fratture in corso di DM2, oltre a due parametri ben noti (età e durata di malattia). Tenendo conto dell'inutilità della DXA nella valutazione della massa ossea nel DM2, i nostri risultati sembrano identificare nell'ultrasonografia ossea un valido strumento diagnostico per la misurazione del rischio di frattura dei pazienti con DM2. Sono necessari ulteriori e più ampi studi che approfondiscano meglio le tecniche utili a definire gli aspetti qualitativi dell'osteopatia metabolica in corso di diabete mellito.

### Summary

Type 2 diabetes (DM2) is a metabolic disease that can be associated to osteoporosis and bone fractures. Bone densitometry (DXA) has not shown reliable results in the assessment of fracture risk in type 2 diabetic patients. In general population, results of quantitative ultrasound (QUS) have proven to be equally predictive of fracture as those obtained with DXA. The

aim of the study was to assess the risk of fractures due to osteoporosis using the calcaneal bone ultrasound study in patients with DM2. It has been studied a group of 108 DM2 patients, compared with a population of 287 healthy individuals, matched for age and sex. All patients were evaluated by ultrasound (QUS) of the heel. The study found that, compared with healthy controls, patients with type 2 diabetes have shown values of QUS T-score significantly lower in diabetic patients than in controls. Within the diabetic population, in individuals with a history of fractures (Fx) all parameters evaluated with the investigation QUS were significantly lower compared to diabetics without fractures (NFx). The logistic regression identifies the stiffness index (SI) as the third independent predictor in determining fractures in type 2 diabetes, in addition to two well-known parameters (age and disease duration). Due to the futility of DXA in assessment of bone mass in DM2, our results seem to identify bone ultrasound (QUS) as a useful diagnostic tool for fracture risk prediction in DM2 patients. They should further and larger studies that reinforce better techniques useful to define the qualitative aspects of metabolic osteopathy in diabetes mellitus.

### Introduzione

Diabete mellito e osteoporosi sono malattie croniche la cui prevalenza aumenta con l'età<sup>(1-2)</sup>, entrambe gravate da importanti morbilità e mortalità, responsabili di un elevato e crescente impatto sulla salute pubblica e sull'organizzazione sanitaria. Le evidenze della letteratura degli ultimi anni hanno messo in chiara evidenza che sia i pazienti con diabete tipo 1 (DM1) che quelli con diabete tipo 2 (DM2) manifestano un aumentato rischio di fratture associate all'osteoporosi<sup>(3-5)</sup>. Il pesante impatto epidemiologico del DM2 sta generando attenzione anche alla problematica del danno osseo legato alle alterazioni metaboliche del diabete. Il DM2 attualmente interessa almeno 285 milioni di persone nel mondo con previsione di un suo raddoppio nel 2030<sup>(6)</sup>, analogamente si stima che circa 200milioni di persone nel mondo siano affette da osteoporosi<sup>(7)</sup>.

Basato su un poster presentato al XX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Genova dal 13 al 16 maggio 2015.

## Osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia metabolica del tessuto osseo, caratterizzata da una riduzione della massa e da una alterazione della micro-architettura, che inducono una aumentata fragilità scheletrica, con conseguente aumento del rischio di frattura<sup>(8)</sup>. Più recentemente è stato introdotto un criterio classificativo basato sul concetto della riduzione della resistenza ossea, quale conseguenza di una diminuzione della densità minerale e di un'alterazione delle proprietà strutturali<sup>(9)</sup>.

Viene spesso diagnosticata in seguito al primo episodio di frattura, in quanto la perdita ossea avviene lentamente ed in maniera asintomatica e ciò rende molto difficile la valutazione epidemiologica certa della patologia. Inoltre la stima di prevalenza risulta essere inficiata dalle differenze di genere, razza, approcci e criteri diagnostici<sup>(10-12)</sup>. La prevalenza dell'osteoporosi nelle donne in menopausa cresce con l'età: a partire dal 5% a 50 anni, fino al 50% a 85 anni. Negli Stati Uniti e in Europa circa il 30% delle donne in menopausa sono affette da osteoporosi. Si stima che più del 40% delle donne ed il 15-30% degli uomini avranno una frattura non traumatica nel corso della vita. L'osteoporosi costituisce un serio problema per le popolazioni caucasiche e anche asiatiche, è due volte più frequente nelle donne bianche e ispaniche rispetto alle africane<sup>(10)</sup>. Uno studio epidemiologico italiano (ESOPO) condotto su 16.000 soggetti (donne tra i 40 e 79 anni e uomini tra 60 e 79 anni) ha evidenziato che il 22,8% delle donne presentava osteoporosi, con una prevalenza del 50% se si consideravano solo le ultrasessantenni. Si stima pertanto che circa 4 milioni di donne siano affette da osteoporosi in Italia<sup>(10-12)</sup>.

Distinguiamo una osteoporosi primitiva, post-menopausale o senile, e l'osteoporosi secondaria dovuta a cause diverse endogene o esogene, quali malattie (endocrine, reumatologiche, renali, metaboliche del collagene, BPCO, emocromatosi, fibrosi cistica, disturbi del comportamento alimentare), uso di farmaci (tra questi glucocorticoidi, ciclosporina, chemioterapici, anticoagulanti) e abitudini di vita (alcolismo, tabagismo, tossicodipendenza)<sup>(13)</sup>.

## Diagnosi di osteoporosi

Il gold standard per la diagnosi di osteoporosi è l'indagine DXA (Dual X-ray Absorptiometry) al femore, che consente di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) e la Bone Mineral Density (BMD, g/cm<sup>2</sup> di segmento osseo)<sup>(14)</sup>. I risultati sono espressi come differenza, in deviazione standard (DS) del parametro BMD dai valori medi di picco di massa ossea della persona giovane adulta (T-score). Per ogni DS di riduzione del valore (unità di T score), il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte a seconda del sito di misurazione e la tecnica considerata. Nella tabella 1 sono descritte le categorie di diagnosi definite con la DEXA, nella tabella 2 le indicazioni alla esecuzione della DXA.

Tuttavia, seppur largamente utilizzata, la DXA ha alcune limitazioni, in quanto non è in grado di cattu-

Tabella 1. Categorie diagnostiche basate su variazioni dell'unità di T-Score.

Categorie	BMD
Normalità	Entro 1 DS
Osteopenia	Tra - 1 e - 2,5 DS
Osteoporosi	< -2,5 DS
Osteoporosi severa	< - 2,5 DS + 1 o più fratture da fragilità

Tabella 2. Indicazioni all'esame DXA.

1) Donne di età > 65 anni
2) Donne di età < 65 anni solo in presenza di fattori di rischio
3) Uomini di qualsiasi età solo in presenza di fattori di rischio
Fattori di rischio:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie osteopenizzanti o farmaci (steroidi per periodo &gt; 3 mesi)</li> <li>• Pregresse fratture da traumi a bassa energia</li> <li>• BMI &lt; 19 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Menopausa precoce (≤ 45 anni)</li> <li>• Disturbi nutrizionali</li> <li>• Anamnesi familiare positiva per fratture dovute a traumi non efficienti prima dei 75 anni</li> </ul>
Frequenza del monitoraggio 18-36 mesi

rare completamente tutti i fattori che contribuiscono a determinare la resistenza della struttura ossea. Tra questi va considerata la microarchitettura della parte trabecolare dell'osso, elemento determinante per la resistenza dell'osso e complementare per definire la sua densità<sup>(15,16)</sup>. Inoltre, la tecnica valuta essenzialmente la corticale dell'osso, che ha un turn-over relativamente basso<sup>(17)</sup>. Pertanto, nella valutazione complessiva del rischio di frattura di un soggetto, la Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente introdotto un algoritmo, l'indice FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), che, aggiungendo alcuni parametri clinici alle misure della DXA, consente il calcolo del rischio di frattura a 10 anni (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

Recentemente sono state introdotte altre tecniche per lo studio del tessuto osseo, tra cui la Quantitative Ultra Sound (QUS). Questa tecnica ha la capacità di analizzare l'aspetto qualitativo del tessuto osseo nella sua complessità, valutando non solo le caratteristiche legate alla massa e alla densità, ma anche la struttura e la componente elastica<sup>(18-20)</sup>. Ha il vantaggio di utilizzare gli ultrasuoni, di essere più facilmente accessibile e di avere un costo più basso rispetto alla DXA. Può analizzare diverse strutture scheletriche periferiche, di esse la più interessante è il calcagno, che ha una struttura in grado di ottimizzare la trasmissione dell'onda sonora. I parametri ultrasonografici utilizzati sono la Speed of Sound (SOS), che rappresenta la velocità di propagazione dell'onda sonora in metri al secondo (m/sec) in correlazione alla densità minerale ossea e all'elasticità del tessuto, la Broadband Ultrasound Attenuation (BUA), che riflette l'attenuazione dell'onda sonora, misurata in decibel su Hertz (db/MHz), in relazione alle caratte-

ristiche morfologiche e strutturali dell'osso trabecolare e lo Stiffness Index (SI), che è una misura combinata di BUA e SOS normalizzate e si esprime come percentuale (%) rispetto alla coorte di giovani adulti nella fase di picco di massa ossea e come deviazione standard (T-score SI) dal valore medio.

Diversi studi hanno confermato l'alta predittività riguardo il rischio di frattura delle misurazioni operate con la QUS calcaneare, comparabili alla DXA<sup>(21-24)</sup>. Nel 2007 l'International Society of Clinical Densitometry ha emanato le indicazioni ufficiali all'utilizzo della QUS, relative all'osteoporosi primitiva, che standardizzano anche la tipologia di strumento e la modalità di esecuzione del test<sup>(25)</sup>.

## Diabete e osteoporosi

Molto complessa è la relazione tra diabete, osteoporosi e fratture. Il diabete di per sé è associato ad un aumentato rischio di fratture (Tabella 3)<sup>(26,27)</sup>.

Due metanalisi mettono in evidenza una associazione tra diabete e frattura di femore, più significativa per i pazienti con DM1 rispetto ai soggetti con DM2 (RR 6,3 e RR 6,94 per i DM1 vs RR 1,7 e RR 1,38 per i DM2)<sup>(5,28)</sup>.

Rispetto ai controlli non diabetici, i soggetti con DM2 hanno un rischio 2,1 volte maggiore di fratture del femore<sup>(5)</sup>. Un importante studio di coorte ha evidenziato che le donne diabetiche hanno un rischio di fratture di vertebra 3,1 volte maggiore rispetto alle sane e per quelle non vertebrali un aumento di rischio di 1,3 volte<sup>(29)</sup>.

Il Nurse's Health study, che ha seguito 109.983 donne di 34-59 anni con un follow-up di 22 anni per valutare il rischio di frattura di femore, ha evidenziato che entrambi

i tipi di diabete sono associati ad aumentato rischio di frattura, ed ha suggerito la necessità di strategie di prevenzione delle fratture in tutti i pazienti diabetici<sup>(30)</sup>.

Riguardo l'associazione tra tipo di diabete e presenza di osteoporosi, i dati sono dissonanti nei due tipi di malattia. Nel DM1 in generale si evidenzia una diminuzione del BMD sia negli adulti che negli adolescenti<sup>(31)</sup>. Una condizione di osteopenia è stata evidenziata nel 57% delle donne e nel 67% dei maschi con DM1<sup>(32)</sup>. Le donne con DM1 in età post adolescenziale (20-37 anni) presentano un BMD a livello lombare e del collo femorale più basso rispetto alle coetanee non diabetiche<sup>(33)</sup>, a conferma che la condizione diabetica può ostacolare il raggiungimento del picco di massa ossea che si rende evidente già subito dopo l'adolescenza.

Nel DM 2, pur essendo presente un aumentato rischio di fratture osteoporotiche, la BMD può risultare normale o, a volte, elevata<sup>(34)</sup>. Numerosi studi confermano questa osservazione<sup>(34)</sup> evidenziando che, oltre alla variabile quantitativa esiste anche una variabile di qualità dell'osso alla base del rischio di frattura.

Nel DM1 il rischio è legato alla quantità dell'osso, evidenziabile dai ridotti livelli di BMD rilevati alla DXA. La componente ossea maggiormente interessata sembra essere quella trabecolare, a più alto turnover ed a maggior richiesta anabolica.

Nel DM2 il rischio di frattura è indipendente dalla BMD ed è legata ad alterazioni della qualità dell'osso, in particolare dell'osso corticale mentre la componente trabecolare resta integra. Questo riveste notevole significato clinico in quanto l'80% dello scheletro è costituito da osso corticale, soprattutto nei distretti non vertebrali, dove si registra il maggior numero di fratture nel DM2<sup>(35)</sup>. La DXA non è in grado di cogliere le variazioni qualitative dell'osso e pertanto non sembra essere il test più adatto per evidenziare un danno osseo nel DM2.

I pochi studi sull'utilizzo della tecnica QUS nei pazienti diabetici, peraltro effettuati con strumenti non validati<sup>(36)</sup>, hanno tuttavia supportato l'ipotesi che la QUS possa essere utilizzata per esplorare lo status del tessuto osseo e predire il rischio di frattura dei pazienti con DM2.

## Scopo dello studio

Oggetto del nostro studio è stata la valutazione del rischio di frattura legata ad osteoporosi mediante studio ultrasonografico dell'osso calcaneare in un campione di pazienti affetti da diabete tipo 2.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati in maniera consecutiva, per un periodo di due mesi, 108 pazienti diabetici di tipo2 afferenti alla SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine, che hanno fornito il loro consenso a partecipare allo studio. Criteri di esclusione sono stati la presenza di malattie e l'assunzione di farmaci in grado di interferire con il metabolismo osseo.

Tabella 3. Fattori di rischio per fratture osteoporotiche nel diabete. (Modificata<sup>23</sup>).

Fattori di rischio per Osteoporosi
Direttamente legati al diabete: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete tipo1 e tipo2</li> <li>• Scarso controllo glicemico, iperglicemia</li> <li>• Ipoglicemia (trattamento)</li> </ul>
Dovuti alle complicanze del diabete: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia</li> <li>• Neuropatia</li> <li>• Neuropatia autonoma con diarrea</li> </ul>
Dovuti a malattie associate al diabete: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertiroidismo</li> <li>• M. celiaco</li> <li>• Amenorrea</li> <li>• Pubertà ritardata</li> <li>• Disturbi alimentari</li> </ul>
Fattori di rischio per cadute
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoglicemie</li> <li>• Episodi di nicturia (in corso di scompenso glicemico)</li> <li>• Diminuzione della vista per retinopatia o cataratta</li> <li>• Alterazione dell'equilibrio per neuropatia, ulcere ai piedi o amputazioni</li> <li>• Ipotensione ortostatica (neuropatia autonoma)</li> <li>• Alterazioni motilità per cheiropatia e artropatia</li> </ul>

Al momento della visita presso l'ambulatorio dedicato, stabilita nell'ambito del follow-up personale, è stato somministrato a ciascun paziente un questionario anamnestico e clinico per la raccolta dei seguenti dati: età, genere, Body Mass Index (BMI), durata di diabete, HbA1c, creatinina plasmatica, Volume del Filtrato glomerulare calcolato mediante formula MDRD, intake alimentare di calcio, età di menopausa, durata attività tabagica e consumo quotidiano di sigarette. I pazienti sono stati classificati anche in "fratturati" (Fx) e "non fratturati" (NFx) in base alla presenza o assenza di fratture atraumatiche riferite in anamnesi. Sono state considerate fratture patologiche sia quelle vertebrali (cliniche e/o morfometriche), sia quelle non-vertebrali (coste, caviglia, gomito, omero, femore, polso, spalla, setto nasale, metatarso) occorse in seguito a caduta dalla propria altezza, secondo la classificazione delle fratture a basso trauma fornita dalla O.M.S.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un esame con ultrasonografo del calcagno Achilles Expert II GE Lunar, eseguito dallo stesso operatore. I parametri utilizzati per le analisi sono stati BUA, SOS, SI e T-score.

La popolazione diabetica in studio è stata confrontata con una coorte storica di 287 soggetti sani, simili per età e sesso, di cui erano disponibili i seguenti parametri: l'età, il genere, il BMI, l'intake calcico, l'età di menopausa e il T-score.

Per l'analisi statistica dei dati sono state utilizzate le medie, le deviazioni standard e i range, come statistiche descrittive della popolazione. Per i confronti fra le medie è stato utilizzato il test T di Student ovvero il test ANOVA a una via per i confronti dei rank. Inoltre è stata utilizzata la analisi di regressione multivariata 'stepwise' per identificare le variabili indipendenti in grado di predire la frattura ossea. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software IBM SPSS Statistics, Versione 20 su un personal computer. Valori di P a due code inferiori o uguali a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

## Risultati

La popolazione diabetica contava 108 pazienti di età media  $60,2 \pm 15,1$  anni e BMI  $28,44 \pm 5,89$  kg/m<sup>2</sup>, di cui 53 donne (39 in post menopausa) di età media  $60,2 \pm 14,7$  anni e con BMI  $28,66 \pm 6,82$  kg/m<sup>2</sup>, e 55 uomini di età media  $60,2 \pm 15,6$  anni e con BMI  $28,22 \pm 4,88$  kg/m<sup>2</sup>.

La coorte di controllo comprendeva 287 soggetti di età media  $60 \pm 10,3$ anni e BMI  $27,26 \pm 4,94$  kg/m<sup>2</sup>, dei quali 185 donne (133 in post menopausa), di età media  $58,8 \pm 10,4$  anni, con BMI  $26,72 \pm 5,15$  kg/m<sup>2</sup> e 102 uomini, di età media  $62,4 \pm 9,7$  anni e con BMI  $28,25 \pm 4,41$  kg/m<sup>2</sup>.

L'analisi comparativa tra la popolazione dei soggetti diabetici e quella dei controlli sani non ha riscontrato differenze inerenti l'età ( $60,2 \pm 15,1$  vs  $60 \pm 10,3$  anni rispettivamente; p n.s.), l'intake calcico ( $701 \pm 365$  vs  $678 \pm 402$  mg/die rispettivamente; p n.s.) e l'età media di menopausa ( $50,5 \pm 4,7$  vs  $49,9 \pm 4,5$  anni rispettivamente; p n.s.). Le differenze significative emerse dal

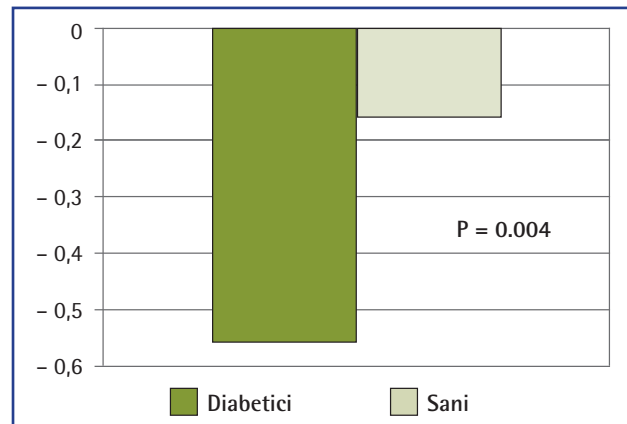


Figura 1. QUS T-Score in pazienti con DM2 e controlli sani.

confronto riguardano il BMI (diabetici  $28,44 \pm 5,89$  kg/m<sup>2</sup> vs controlli  $27,26 \pm 4,94$  kg/m<sup>2</sup>, p = 0,047) e il T-score (diabetici  $-0,56 \pm 1,38$  vs controlli  $-0,16 \pm 1,18$ , p = 0,004) (Figura 1).

All'interno della popolazione diabetica, negli individui con anamnesi di fratture (Fx: 15 soggetti) tutti i parametri valutati con l'indagine QUS erano significativamente inferiori rispetto ai diabetici senza fratture (NFx:93 soggetti) (Fx vs. NFx, rispettivamente: BUA  $103,2 \pm 16,32$  dB/MHz vs  $112,94 \pm 12,04$  dB/MHz, P = 0,007; SOS  $1538,67 \pm 36,99$  m/s vs  $1569,94 \pm 37,94$  m/s, p = 0,004; SI  $79,73 \pm 19,02\%$  vs  $94,77 \pm 16,71\%$ , p = 0,002; T-score  $-1,73 \pm 1,28$  vs  $-0,38 \pm 1,31$ , p = 0,0001) (Figura 2).

La regressione logistica "stepwise" con le fratture da trauma minimo come variabile dipendente e 15 variabili indipendenti (BMI, BUA, SOS, SI, Z-score e T-score, età, sesso, durata della malattia diabetica, HbA1c, GFR-MDRD, intake calcico, anni di fumo, media di sigarette/die) ha evidenziato che le uniche variabili predittive di frattura sono risultate età, SI e durata della malattia (Tabella 4).

Tabella 4. Regressione logistica "stepwise". Costante: presenza/assenza di fratture.

Variabili incluse nel modello	Beta	t	p
Età (anni)	0.201	3.319	0.001
SI (%)	- 0.178	- 2.946	0.004
Durata DM (anni)	0.154	2,573	0.011

## Discussione

Un obiettivo del nostro studio era quello di valutare se i pazienti diabetici avessero parametri QUS differenti dai soggetti sani di controllo. È noto, infatti, che la misurazione densitometrica della BMD non è un buon predittore della frattura nella popolazione con DM2 e che la suddivisione tradizionale in osteopenia e osteoporosi non consente una corretta stratificazione del



Figura 2. Parametri QUS in pazienti diabetici con pregressa frattura vs non fratturati.

rischio<sup>(28)</sup>. Di contro è dimostrato che i parametri QUS sono attendibili nell'identificare i soggetti a maggiore rischio di frattura, per cui un comportamento di questa metodica, eventualmente diverso dalla DXA, potrebbe rappresentare un utile strumento per indagare la resistenza ossea dei pazienti diabetici<sup>(15; 21-24)</sup>.

Il confronto tra la popolazione diabetica e quella sana di controllo, pareggiate per sesso ed età, ha messo

in evidenza valori di T-score significativamente più bassi nei diabetici, rispetto ai sani. Purtroppo il solo dato disponibile nella popolazione di controllo era il T-score, per cui non abbiamo potuto valutare le eventuali differenze per quanto riguarda gli altri parametri QUS. Quindi, abbiamo considerato gli altri fattori di rischio disponibili (età, sesso, età di menopausa, BMI e intake di calcio). L'unico dato che è risultato significativamen-

te più elevato nei soggetti affetti da diabete, rispetto ai controlli sani, è stato il BMI. Questo aspetto, ovvero la presenza di soggetti diabetici con BMI superiore, ma valori ultrasonografici inferiori, rispetto alla popolazione di controllo, sembrerebbe discostarsi dalle evidenze in letteratura; si ritiene, infatti che l'obesità abbia un effetto protettivo sul tessuto osseo per il quale, soggetti con alto BMI, presentano anche una elevata BMD lombare o femorale<sup>(37,38)</sup>. Come precedentemente puntualizzato, nel nostro studio non disponiamo per i soggetti di controllo del dato relativo alla SOS, che meglio correla con la densità ossea, per cui è possibile che si sia verificata una sottostima della densità minerale ossea, che invece viene ben espressa dalla BMD con DXA. Ciononostante i nostri risultati sembrano in accordo con recenti osservazioni della letteratura<sup>(39,40)</sup>. Nella coorte di donne valutata da Premaor et al., infatti, vi è un'inaspettata percentuale di donne obese con BMD normale, ma con fratture osteoporotiche. Questa evidenza clinica fa ipotizzare che, l'elevato carico cui lo scheletro deve far fronte nei pazienti obesi, favorisca l'incremento della densità, ma non si traduca in una maggior acquisizione di resistenza ossea alle forze meccaniche. Di conseguenza il rischio di frattura non è basso, ma può essere addirittura incrementato per effetto di altri fattori connessi alla condizione di obesità (alto numero di cadute, movimenti impacciati e difficoltosi, ridotta attività fisica e conseguente sarcopenia). Il solo dato densitometrico, quindi, potrebbe essere fuorviante nell'indagare il rischio fratturativo nei soggetti obesi<sup>(39)</sup>. Nello studio MrOS è emerso come, negli uomini anziani, l'obesità rappresenti un fattore di rischio indipendente per tutte le fratture e per quelle del femore, a prescindere dalla BMD<sup>(40)</sup>. Alla luce di queste evidenze, l'ultrasonografia del calcagno potrebbe colmare la mancanza di tecniche accurate per la previsione del rischio fratturativo nei pazienti con elevato BMI. Questo risulterebbe molto utile per la popolazione con DM2, dal momento che la maggior parte dei soggetti è in sovrappeso o obesa.

La durata del diabete e il controllo glicemico nel nostro studio non hanno mostrato differenze significative fra i soggetti "fratturati" e quelli senza fratture (Tabella 4). Questo dato è indisaccordo con lo studio di Oei et al. che, recentemente, ha documentato, nei pazienti con DM2, un rischio simile di frattura fra i non diabetici e i diabetici in buon controllo (HbA1c < 7,5%), mentre valori maggiori di emoglobina glicata sono risultati correlare con un aumentato rischio di frattura (HbA1c ≥ 7,5%)<sup>(41)</sup>.

## Conclusioni

Certamente le alterazioni del tessuto osseo in corso di diabete mellito necessitano di ulteriori validazioni, grazie a studi che approfondiscano meglio le tecniche utili a meglio definire gli aspetti qualitativi dell'osteopatia metabolica, in corso di diabete mellito. Il punto di partenza dell'associazione tra diabete e osteoporosi è, però, rappresentato dalle fratture atraumatiche e dai relativi fattori di rischio. Alla luce di questo risulta im-

portante l'individuazione di tecniche o indici che effettuino una accurata valutazione del rischio fratturativo. La nostra analisi si inserisce in questo contesto e, tenendo conto dell'inutilità della DXA nella valutazione della massa ossea nel DM2, sembra evidenziare un ruolo dell'ultrasonografia del calcagno nel predire il rischio di frattura nella popolazione dei pazienti con DM2.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organisation. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series: 919. Geneva, 2003.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/fig-byage.htm>.
3. Kurra S., Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev* 27(5): 430-435, 2011.
4. Schwartz AV, Sellmeyer DE Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep* 5 (3) 1005-111, 2007.
5. Janghorbani M, vanDam RM, Willett WC and Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166 (5) 495-505, 2007.
6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94:311-321, 2011.
7. International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics. [www.iofbonehealth.org/facts-statistics](http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics).
8. Kanis JA and the WHO Study Group. WHO Study Document. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report. *Osteoporos Int*, 4:368-381, 1994.
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*, 94: 569-73, 2001.
10. Gualano MR, Sferrazza A, Cadeddu C, de Waure C, La Torre G, Ricciardi W. Epidemiologia dell'osteoporosi postmenopausale nel mondo e in Italia. *Italian Journal of Public Health*, 8(2) (Suppl. 2): 3-22, 2011.
11. Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia G, Maggi S, Sinigaglia L, Filippini P, Crepaldi G, Di Munno O. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESPO study. *Osteoporos Int*, 14:198-207, 2003.
12. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, Sinigaglia L, Filippini P, Crepaldi G; ESPO Study Group. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESPO study. *Osteoporos Int*, 17(2):237-44, 2006.
13. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo*, 61(Suppl X), 2009.
14. Gardsell P, Johnell O, Nilsson B. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int*, 49: 90-94, 1991.
15. Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. *Curr Osteoporos Rep* 2(2):47-52, 2004.
16. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 21(7):1049-1056, 2005.

17. Sawada K, Morishige KI, Ohmichi M. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) is useful for monitoring bone mineral density of the patients who receive hormone replacement therapy. *Maturitas* 56(4): 343-349, 2007.
18. Guglielmi G, de Terlizzi F, Aucella F. L'ultrasonografia ossea quantitativa: stato dell'arte e prospettive. *G Ital Nefrol*, 21 (4): 343-354, 2004.
19. Guglielmi G, de Terlizzi F. Quantitative Ultrasound in the assessment of Osteoporosis. *European Journal of Radiology*, 71: 425-431, 2009.
20. Aucella F, Gesuete A, Cicchella A, Granata A, Fiorini F, Guglielmi G. L'ultrasonografia ossea in nefrologia: applicazioni e limiti. *G Ital Nefrol*, 29 (S57): S65-S73, 2012.
21. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348:511-4, 1996.
22. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predict fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. *Arch Intern Med*, 157:629-34, 1997.
23. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*, 363: 197-202, 1994.
24. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Gückel C, Senn U, Hans D, Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: result of the Basel Osteoporosis Study (BOS). *J Bone Miner Res*, 17:321-30, 2002.
25. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio BL, Kaufman JJ, Lorenc R, Miller PD, Olszynski WP, Poiana C, Schott AM, Lewiecki EM, Hans D. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*, 11:163-187, 2008.
26. Brown SA, Sharples JL. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes. *Clinical Diabetes* 22(1):10-20, 2004.
27. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Intern J Endocrinol Volume 2014*, article ID820615, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>.
28. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18 (4):427-444, 2007.
29. Melton III LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Min Res* 23(8):1334-1342, 2008.
30. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture. *Diabetes Care* 29(7):1573-1578, 2006.
31. Thrailkill K, Lumpkin C, Bunn C, Kemp S, Fowlkes J. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 289(5): E735-E745, 2005.
32. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*, 23:295-303, 2000.
33. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care*, 26: 2365-2369, 2003.
34. Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*, 27: 2231-7, 2012.
35. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, Link TM. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab* 95: 5045-5055, 2010.
36. Tao B, Liu JM, Zhao HY, Sun LH, Wang WQ, Li QY, Ning G. Differences between Measurements of Bone Mineral Densities by Quantitative Ultrasound and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 1670-1675, 2008.
37. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 20:1027-1032, 1996.
38. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*.31:547-555, 2002.
39. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 25:292-297, 2010.
40. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, Leblanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, Stefanick ML, Barrett-Connor E, Orwoll ES for the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) Research Group. BMI and fracture risk in older men: The osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 26(3):496-502, 2011.
41. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*, 36(6):1619-28, 2013.

