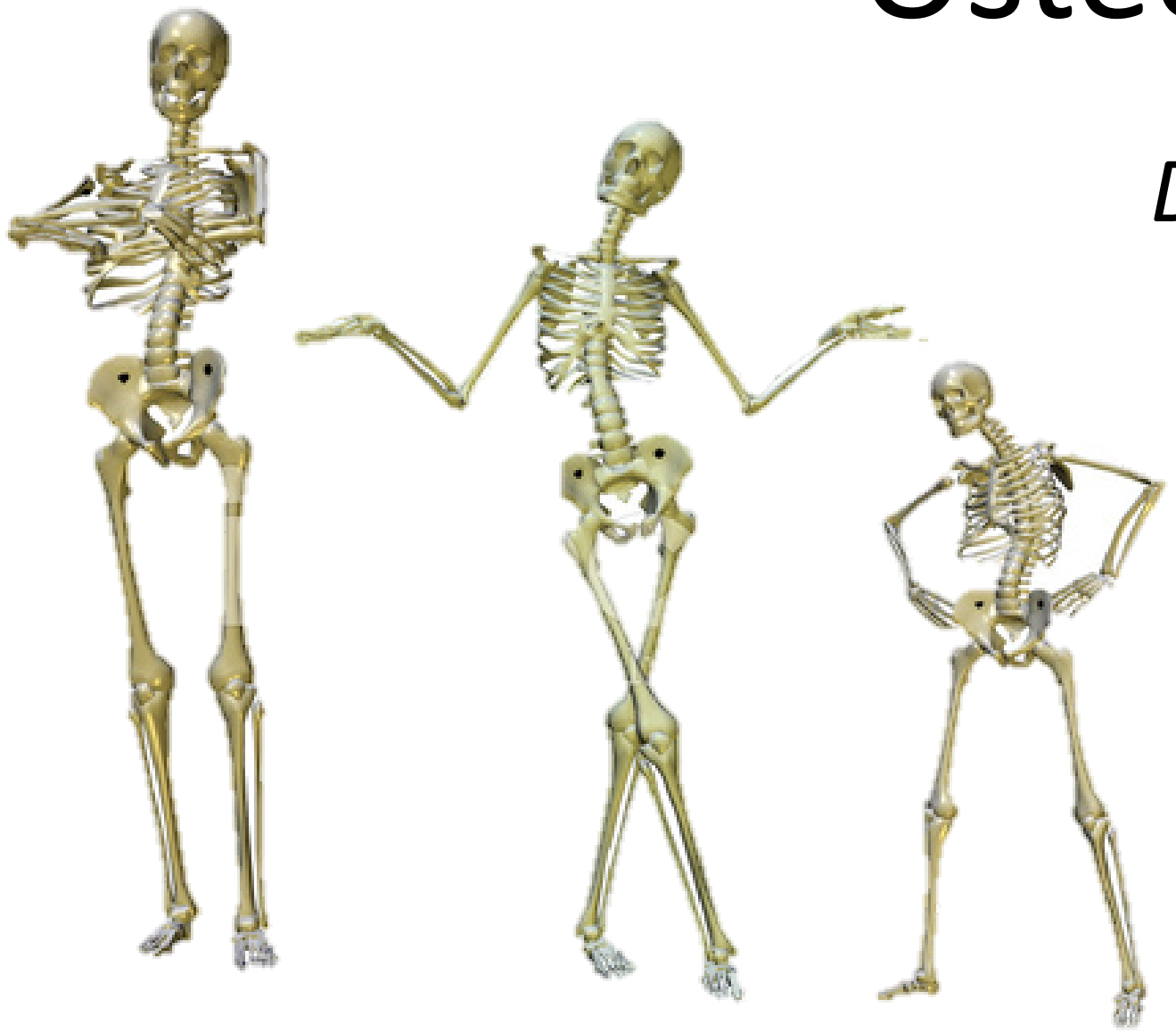
Osteopatia Diabetica



Dott.ssa Alessandra Boi

XX Riunione Scientifica
Annuale Regionale SID-AMD

Alghero 30 Novembre-1 Dicembre 2018

AMD 1974 ANNO DI FONDAZIONE ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

SID Società Italiana di Diabetologia

YoSID

La dott. ssa Alessandra Boi dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

EPIDEMIOLOGIA

Osteoporosi e Diabete mellito rappresentano due malattie croniche in rapida crescita, legate all'invecchiamento della popolazione generale.

In **Italia**

- i casi noti di osteoporosi sono 4.5 milioni
- i casi noti di diabete si avvicinano ai 4 milioni (il 90 % sono DMT2)

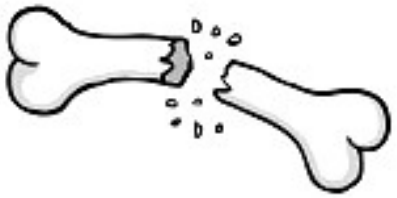


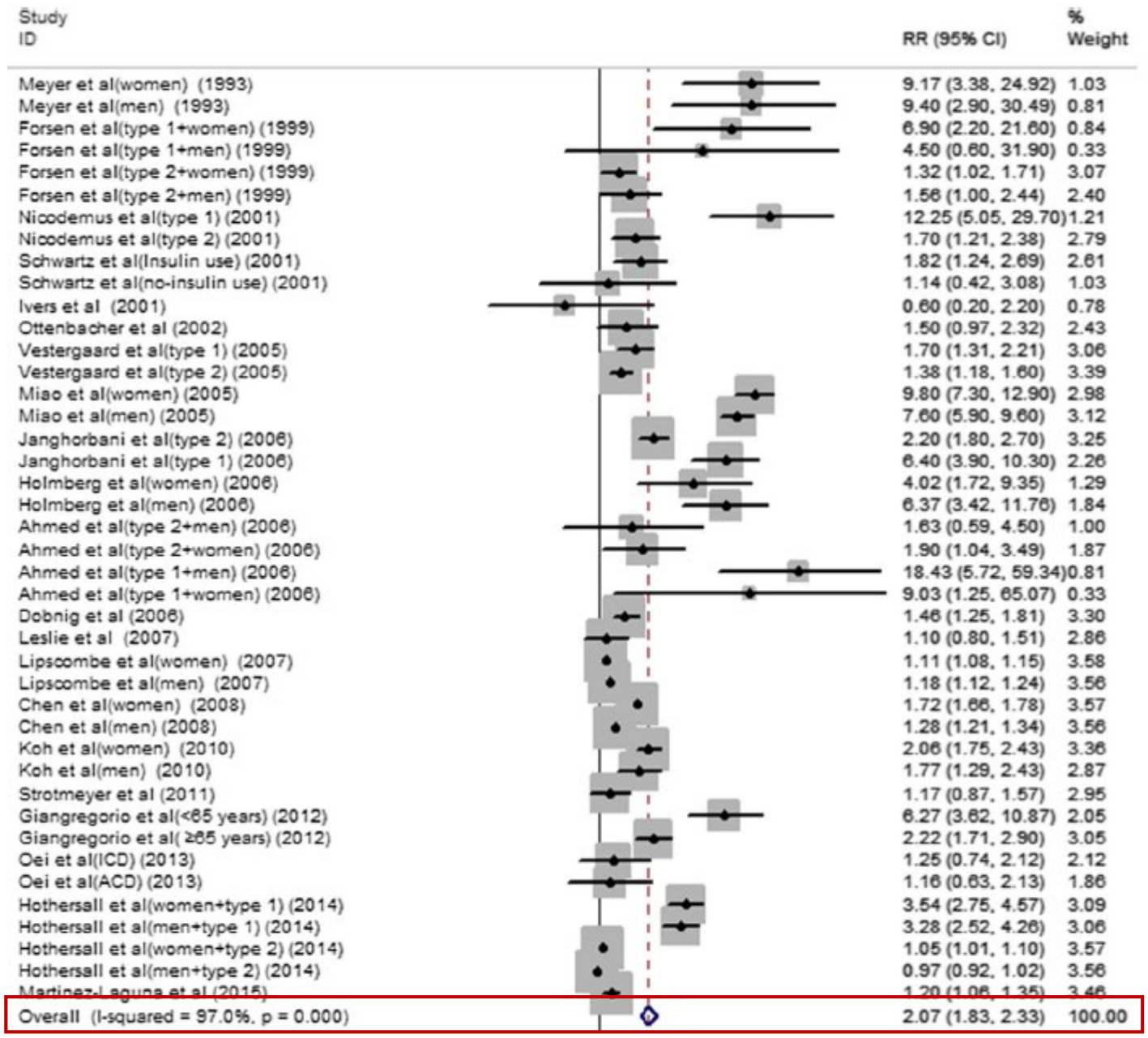
In **Europa:**

- il 30 % di tutte le donne in post- menopausa sono affette da osteoporosi
- il 10 -15 % della popolazione è affetta da diabete mellito

Osteoporos Int (2016) 27:1931–1951

Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis

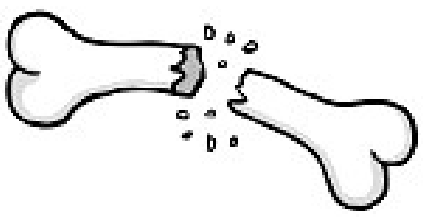


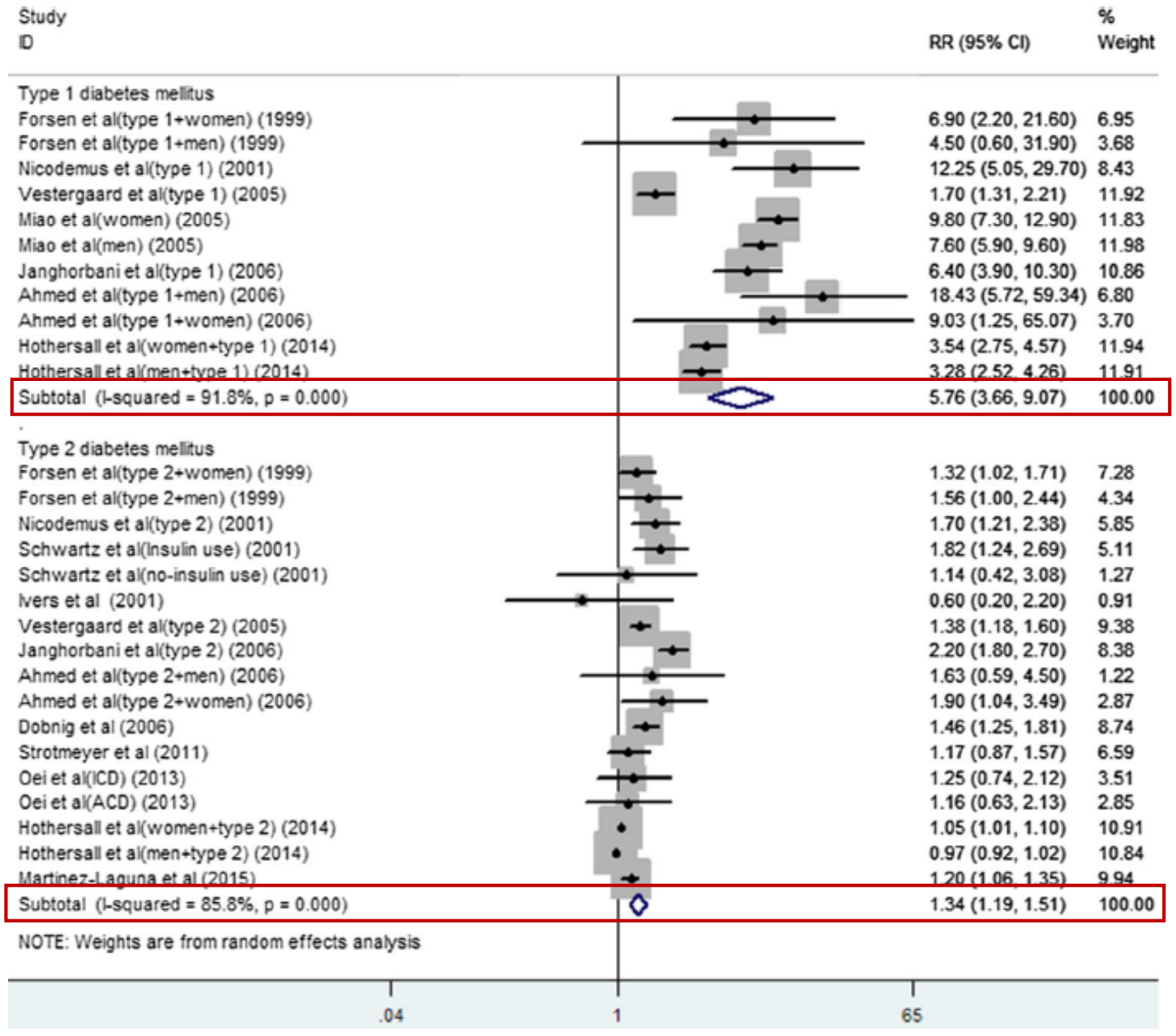




Osteoporos Int (2016) 27:219–228

Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis

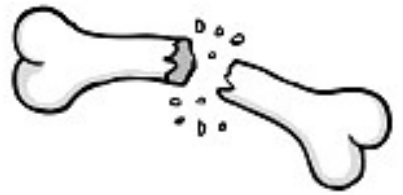


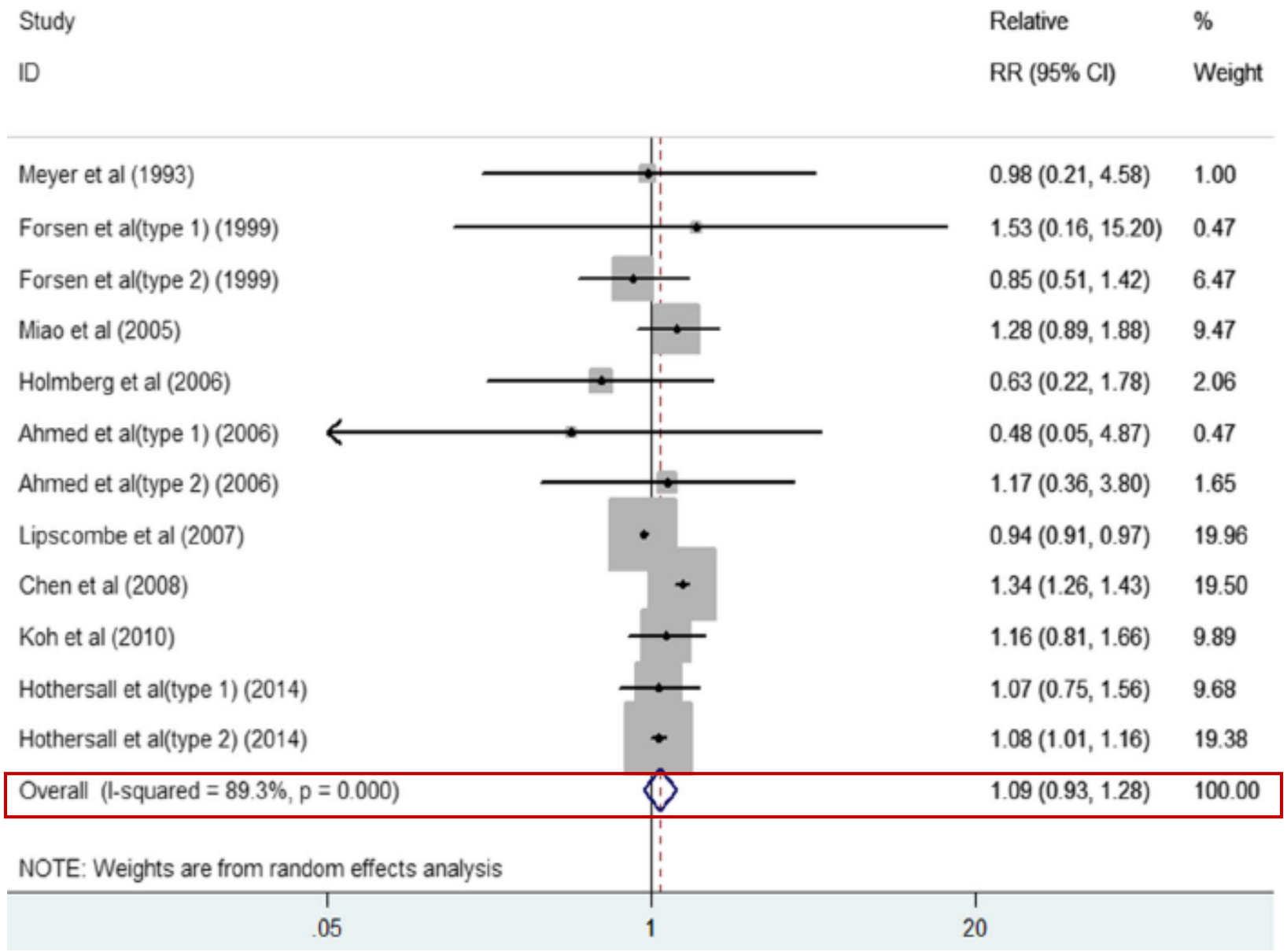




Osteoporos Int (2016) 27:219–228

Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis







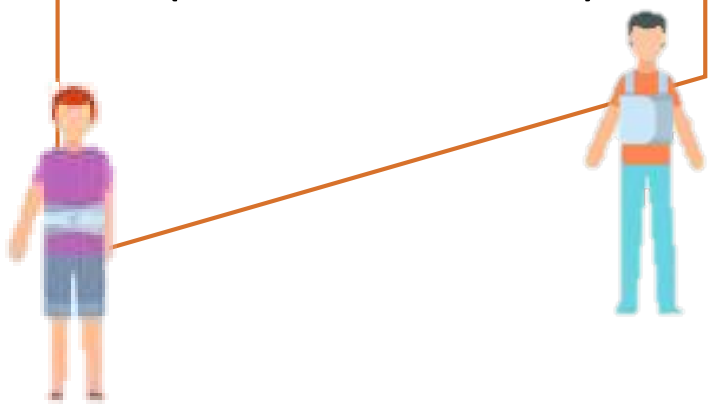
Osteoporos Int (2016) 27:219–228

AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURA

VERTEBRALI (VFX)

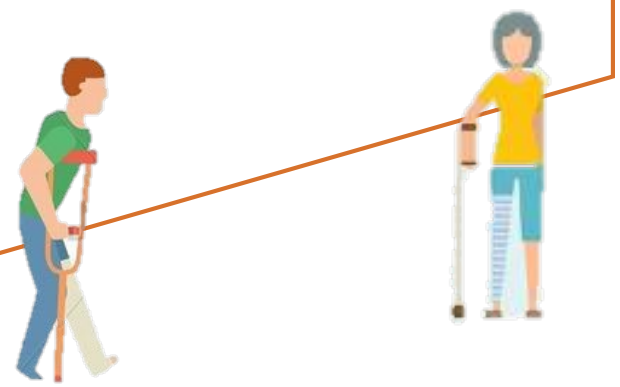
Aumentate nei diabetici rispetto a soggetti non diabetici

(27,9% vs 13,8%)



FEMORALI (FFX)

Da 1.3 a 2.1 volte maggiore rispetto a soggetti non diabetici



NON VERTEBRALI E NON FEMORALI (AFX)

69% di rischio in più rispetto a soggetti non diabetici



Osteoporos Int (2016) 27:1931–1951

Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus

Compenso glicemico (HbA1c)

> 7,5% nel DMT2 si associa un rischio aumentato di Fx (Studio Rotterdam)	Correlazione positiva per incidenza di Ffx e livelli di HbA1c.

Complicanze croniche

Aumentato rischio di caduta (retinopatia e neuropatia)	Minore attività fisica (riduce BMD)	Ipovitaminosi D in seguito a nefropatia

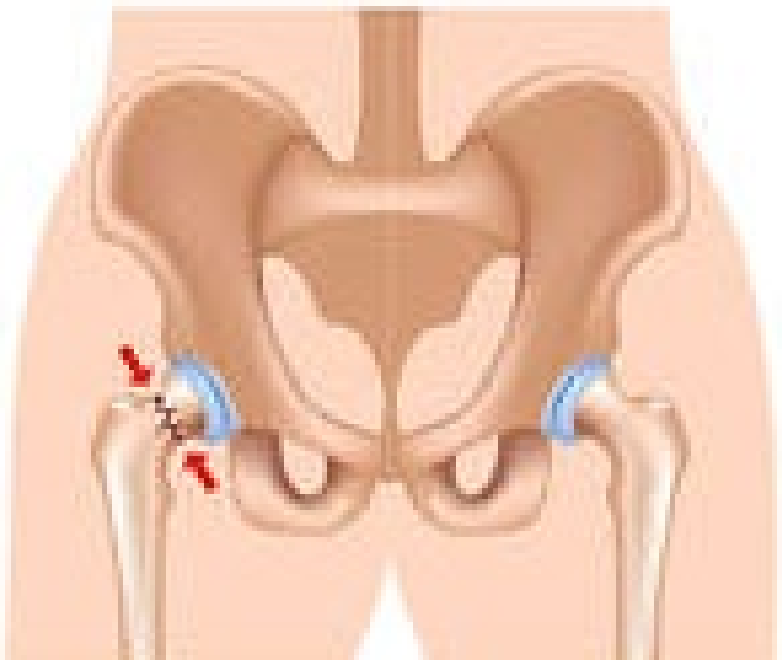
Durata malattia

> 5 anni	Aumento del rischio di complicanze

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 20, no. 3, 432–443, 2017
© 2017 The Authors. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
1094-6950/20:432–443/$36.00

3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities

Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S25–S32 | DOI: 10.2337/dc17-S006



American Diabetes Association

Fractures

Age-specific hip fracture risk is significantly increased in people with both type 1 (relative risk 6.3) and type 2 (relative risk 1.7) diabetes in both sexes (45). Type 1 diabetes is associated with osteoporosis, but in type 2 diabetes, an increased risk of hip fracture is seen despite higher bone mineral density (BMD) (46). In three large observational studies of older adults, femoral neck BMD T score and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) score were associated with hip and nonspine fractures. Fracture risk was higher in participants with diabetes compared with those without diabetes for a given T score and age for a given FRAX score (47). Providers should assess fracture history and risk factors in older patients with diabetes and recommend measurement of BMD if appropriate for the patient's age and sex. Fracture prevention strategies for people with diabetes are the same as for the

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis

M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini, A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni, L. Sinigaglia, O.Viapiana, G.C. Isaia

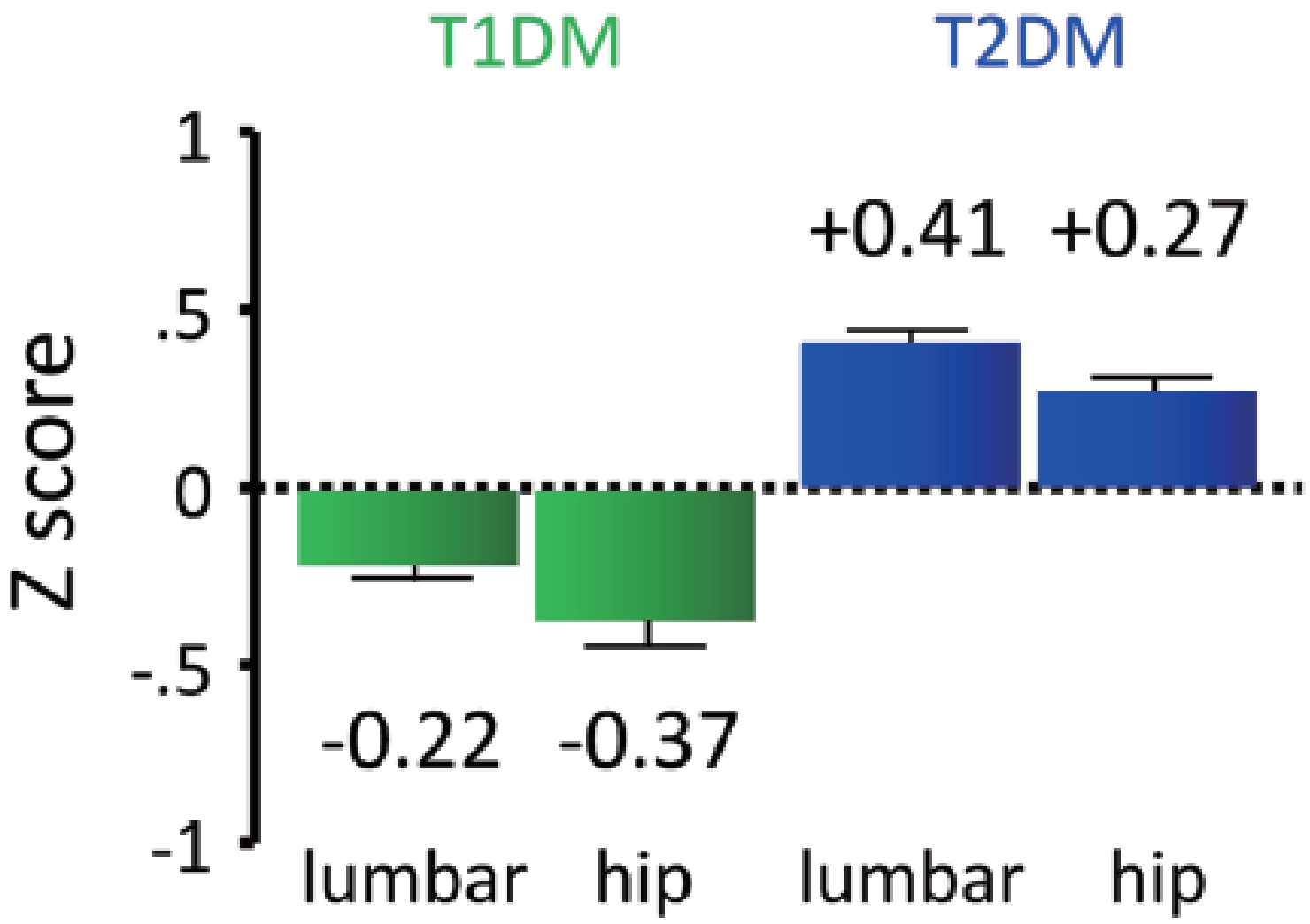


Table XI - Fracture risk predictive ability of dual-energy x-ray absorptiometry and ultrasound techniques for different sites. Values represent the increase in relative risk (95% confidence intervals) for every 1 standard deviation decrease (T-score).

BMD measurement site	Relative risk of fracture			
	Forearm	Hip	Vertebral	All
DXA Proximal radius	1.8 (1.5-2.1)	2.1 (1.6-2.7)	2.2 (1.7-2.6)	1.5 (1.3-1.6)
DXA Distal radius	1.7 (1.4-2.0)	1.8 (1.4-2.2)	1.7 (1.4-2.1)	1.4 (1.3-1.6)
DXA Femur	1.4 (1.4-1.6)	2.6 (2.0-3.5)	1.8 (1.1-2.7)	1.6 (1.4-1.8)
DXA Lumbar spine	1.5 (1.3-1.8)	1.8 (1.2-2.2)	2.3 (1.9-2.8)	1.5 (1.4-1.7)

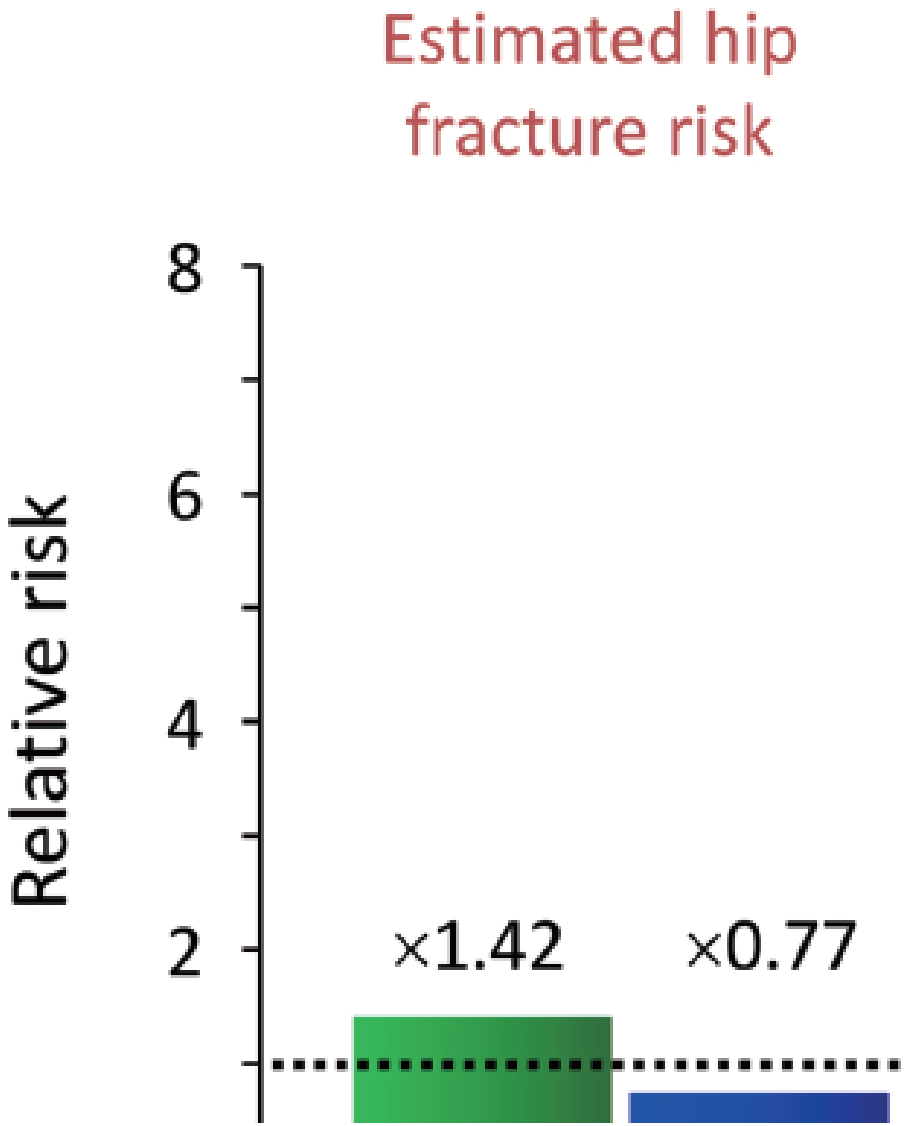
Reumatismo, 2016; 68 (1): 1-39

DENSITOMETRIA MINERALE OSSEA NEL DM



Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 267-274

RISCHIO DI FRATTURA DI FEMORE NEL DM



Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 267-274

ALGORITMO PER VALUTARE IL RISCHIO DI FRATTURA: FRAX INDEX



Si intende nello specifico una frattura pregressa avvenuta in età adulta spontaneamente o a seguito di un trauma che, in un individuo sano, non avrebbe causato una frattura. Inserire sì o no (v. anche le note sui fattori di rischio).

Rispondere sì se il paziente assume cortisonici per via orale attualmente o li ha assunti per più di tre mesi a una dose di prednisolone di 5 mg al giorno o più (o dosi equivalenti di altri cortisonici) (v. anche note sui fattori di rischio).

Rispondere sì se il paziente presenta patologie strettamente associate all'osteoporosi, quali ad esempio il diabete di tipo 1 (insulino-dipendente), osteogenesis imperfecta in adulti, ipertiroidismo di lunga data non trattato, ipogonadismo o menopausa precoce (prima dei 45 anni), malnutrizione cronica, malassorbimento e malattie croniche del fegato.

https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=it

Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture?

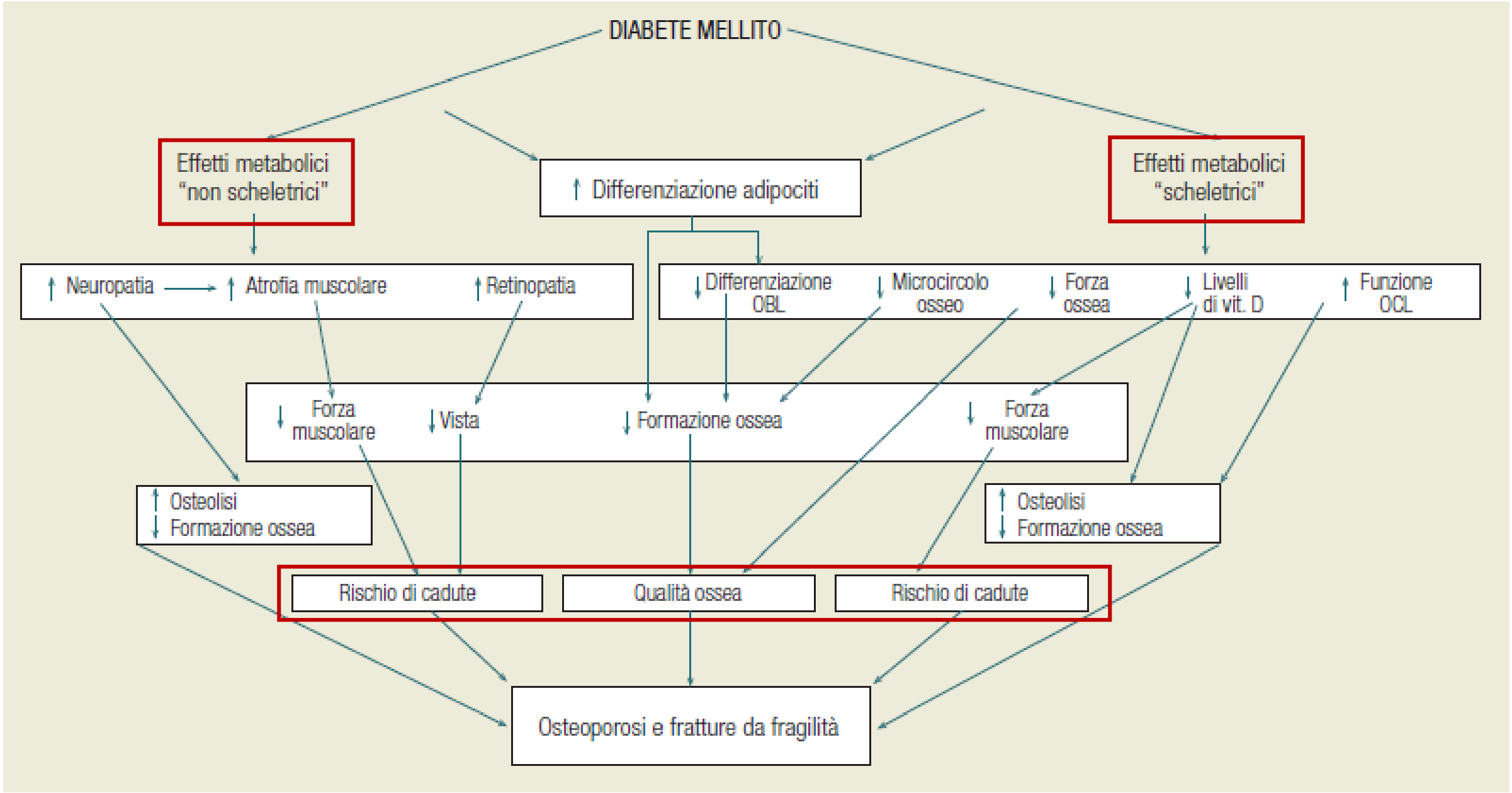
W. D. Leslie · S. N. Morin · L. M. Lix · S. R. Majumdar

Nel DMT2 il rischio di frattura è aumentato indipendentemente dai fattori convenzionali (CRF) inseriti nel FRAX

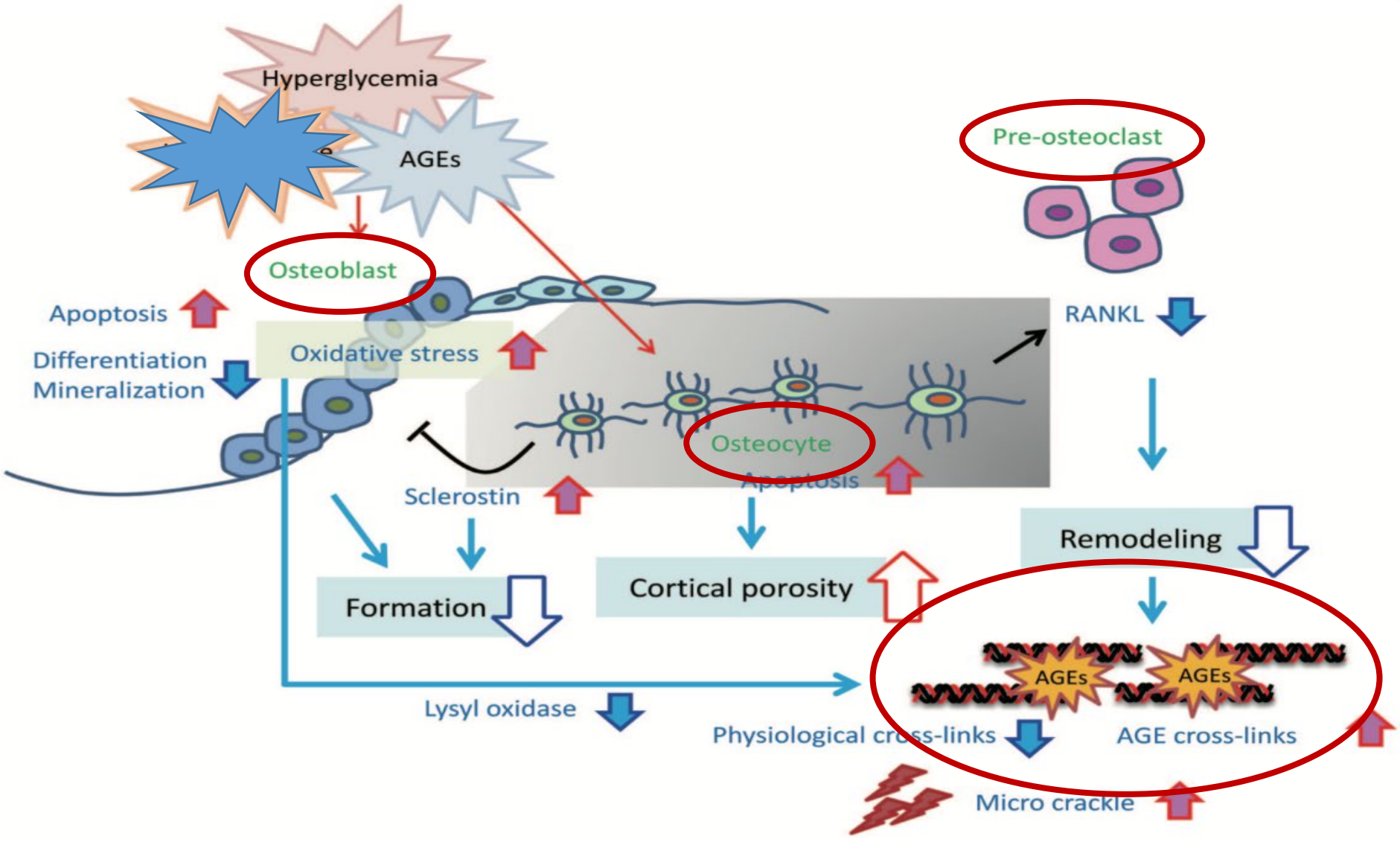
→ FRAX corretto per diabete

- Aggiungere 10 anni di età al soggetto
- Ridurre il BMD Tsc -0,5 DS
- Indicare la presenza di AR

Osteoporos Int (2014) 25:2817–2824

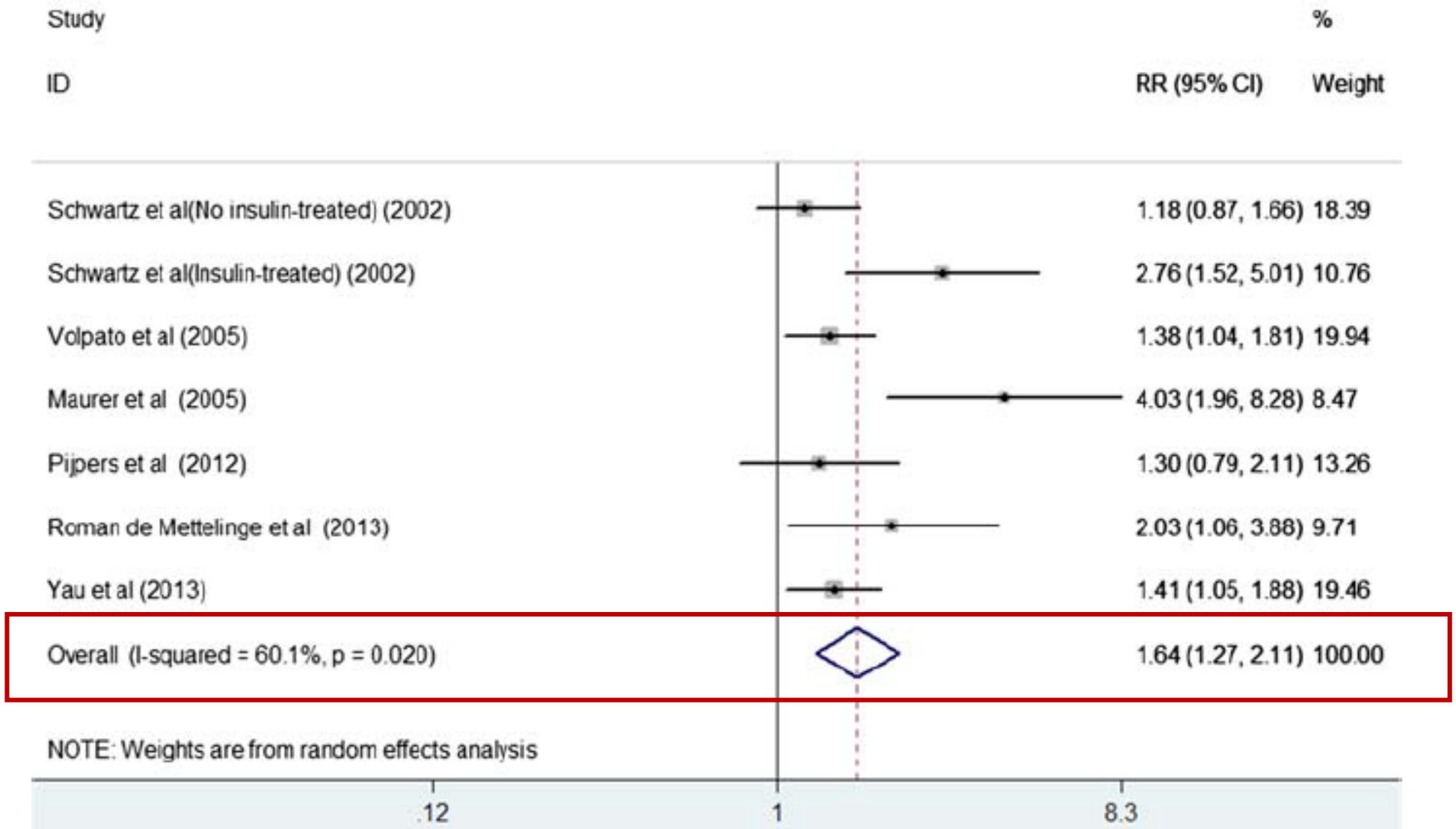

DIABETE MELLITO
Effetti metabolici "non scheletrici"
↑ Differenziazione adipociti
Effetti metabolici "scheletrici"
↑ Neuropatia
↑ Atrofia muscolare
↑ Retinopatia
↓ Differenziazione OBL
↓ Microcircolo osseo
↓ Forza ossea
↓ Livelli di vit. D
↑ Funzione OCL
↓ Forza muscolare
↓ Vista
↓ Formazione ossea
↓ Forza muscolare
↑ Osteolisi
↓ Formazione ossea
↑ Osteolisi
↓ Formazione ossea
Rischio di cadute
Qualità ossea
Rischio di cadute
Osteoporosi e fratture da fragilità

RIDOTTA QUALITA' OSSEA: ADVANCED GLYCATION END-PRODUCT (AGEs)



Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 267-274

Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis



Age and Ageing 2016; **45:** 761–767

TBS : TRABECULAR BONE SCORE

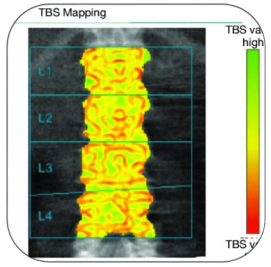
Il TBS fornisce **una stima indiretta della qualità dell'osso** e correla con i parametri, in particolare con il numero e la connettività delle trabecole e con l'ampiezza degli spazi inter-trabecolari



Viene elaborato in pochi minuti da un software installato sui densitometri di ultima generazione, senza aumento dei tempi d'esame per il paziente



L'uso del TBS è di particolare utilità nelle situazioni in cui l'aumentato rischio di frattura da fragilità risulti sottostimato dalla BMD

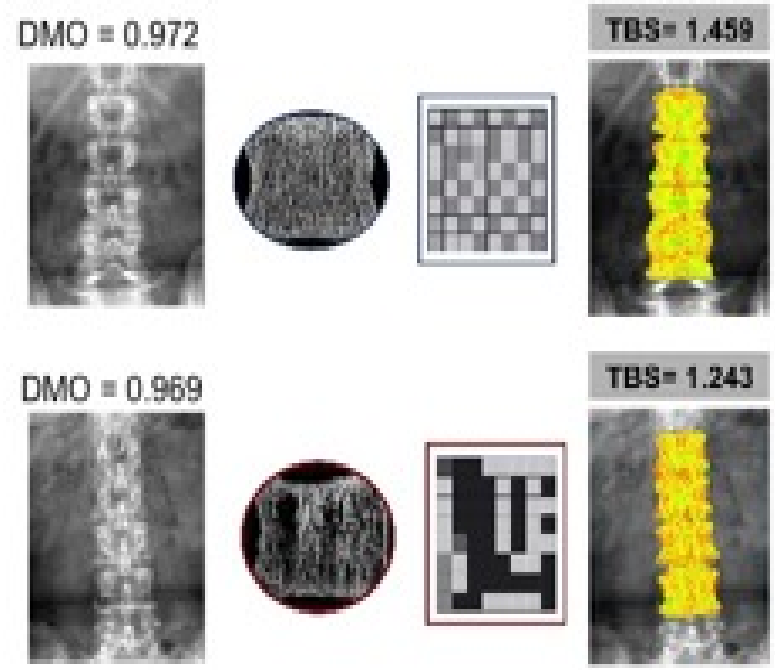


Valore di TBS

≤ 1200 Micro-architettura degradata

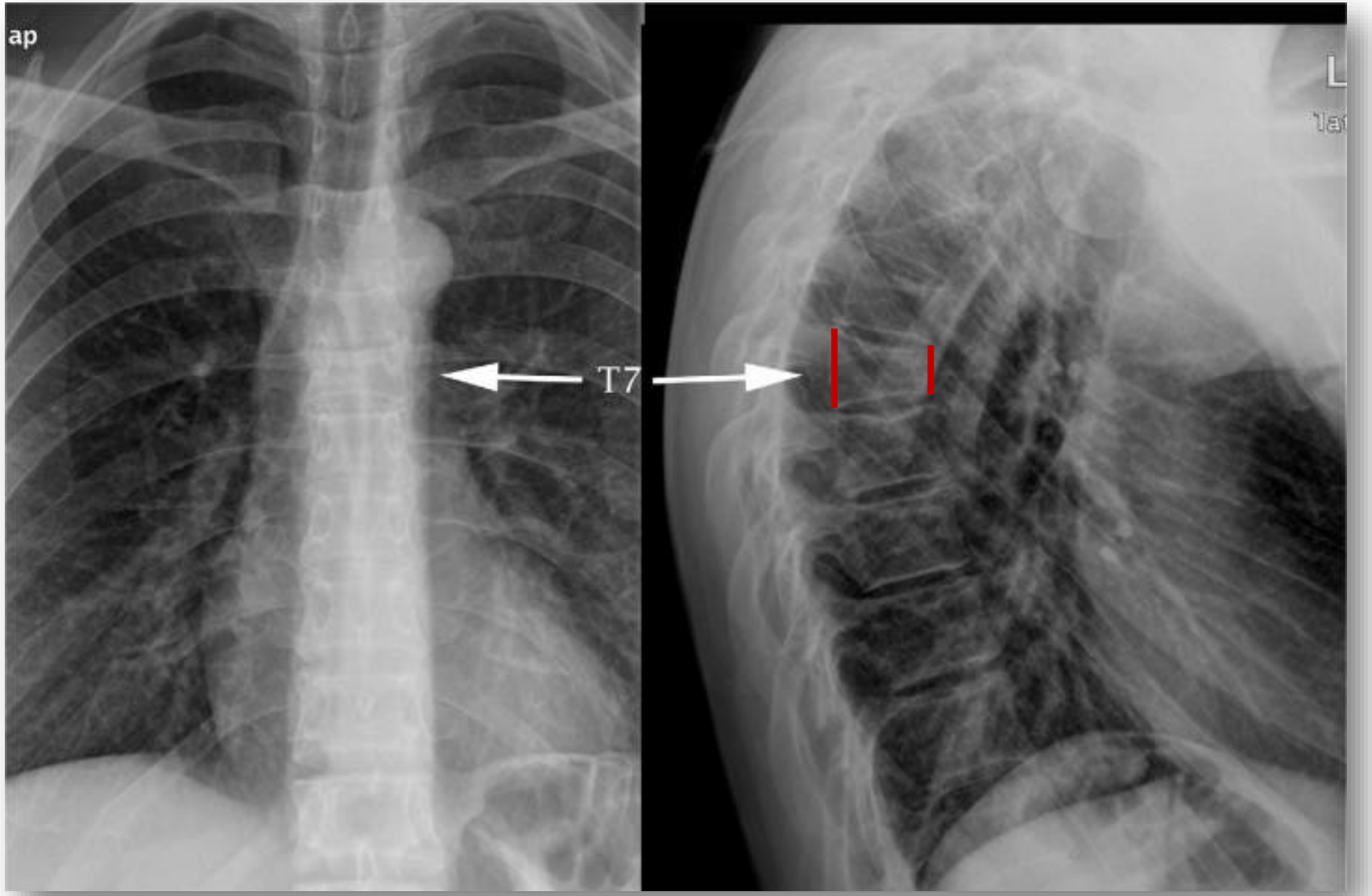
1200-1350 Micro-architettura parzialmente degradata

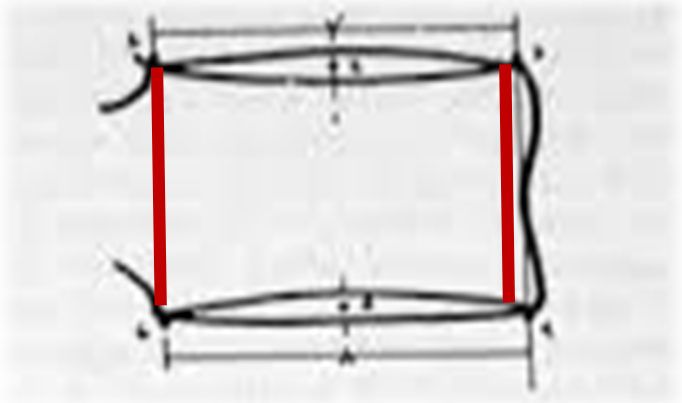
≥ 1350Micro-architettura normale



J Bone Miner Res 2014, 29: 518-30

AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURA MORFOMETRICA VERTEBRALE







Osteoporos Int (2016) 27:1931–1951

CARATTERISTICHE DELLA FRAGILITA' OSSEA NEL DIABETE

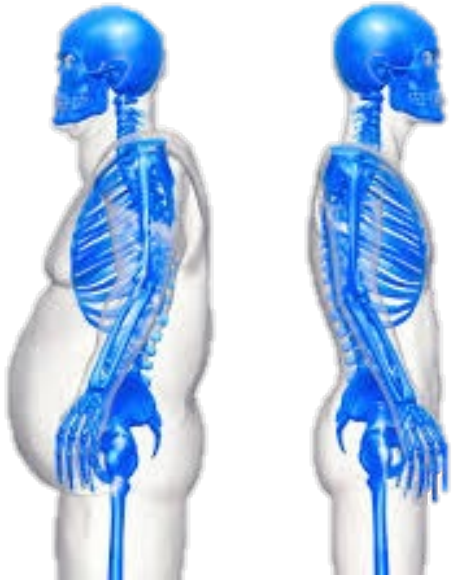
DMT2

Aumento del rischio di frattura

DMT1

Densità minerale ossea (BMD)

normale/alta



Densità minerale ossea (BMD) ridotta

Osteoporos Int (2016) 27:1931–1951

Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice

V. V. Zhukouskaya[1,2,3] · C. Eller-Vainicher[1,2] · A. P. Shepelkevich[4] · Y. Dydyshko[4] · E. Cairoli[1,2] · I. Chiodini[1,2]

Ridotta BMD

Ridotta forza e qualità delle ossa

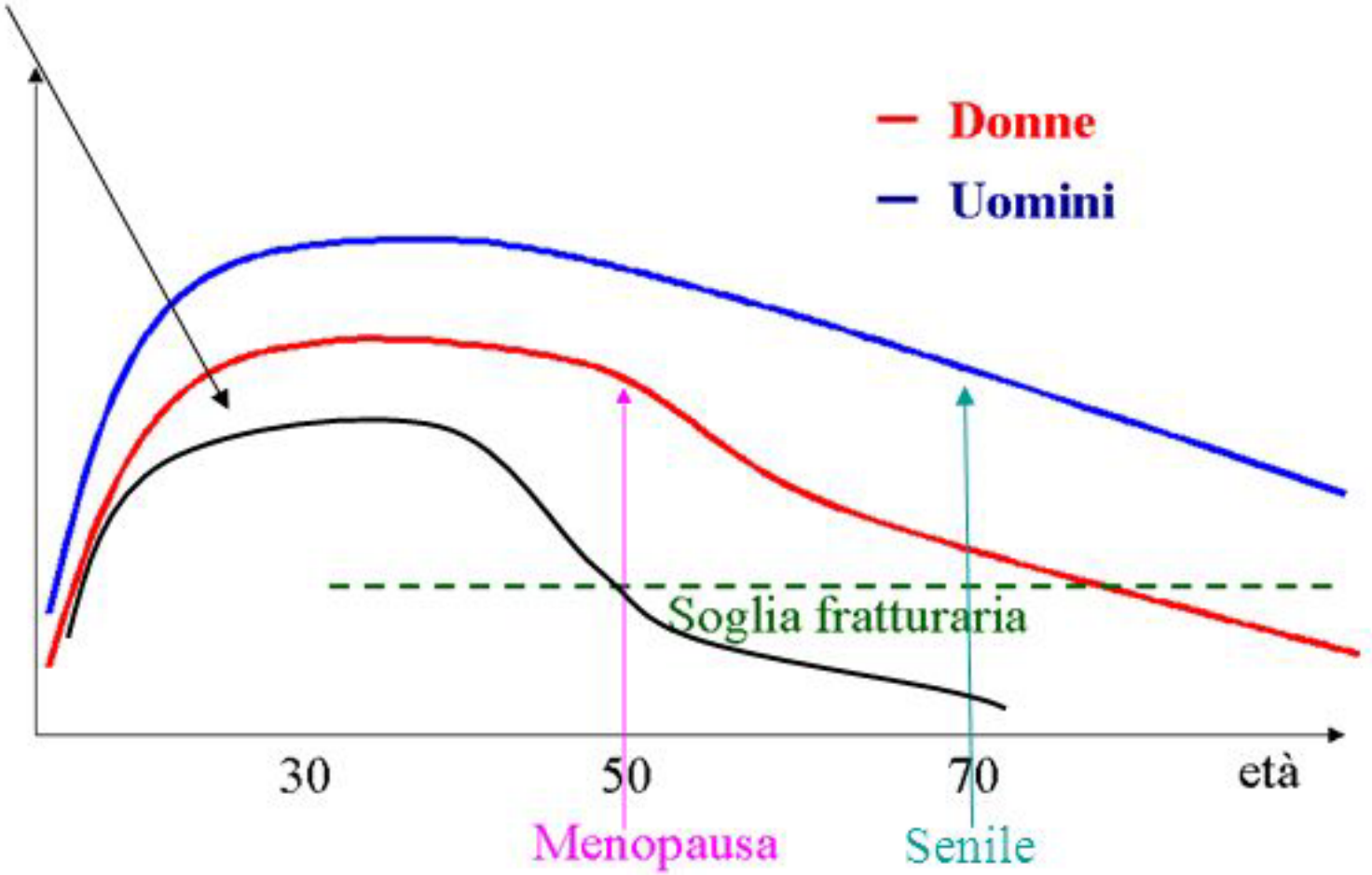
Aumentato rischio per tutti i tipi di frattura

Dimensione delle ossa più piccole e più sottile

J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

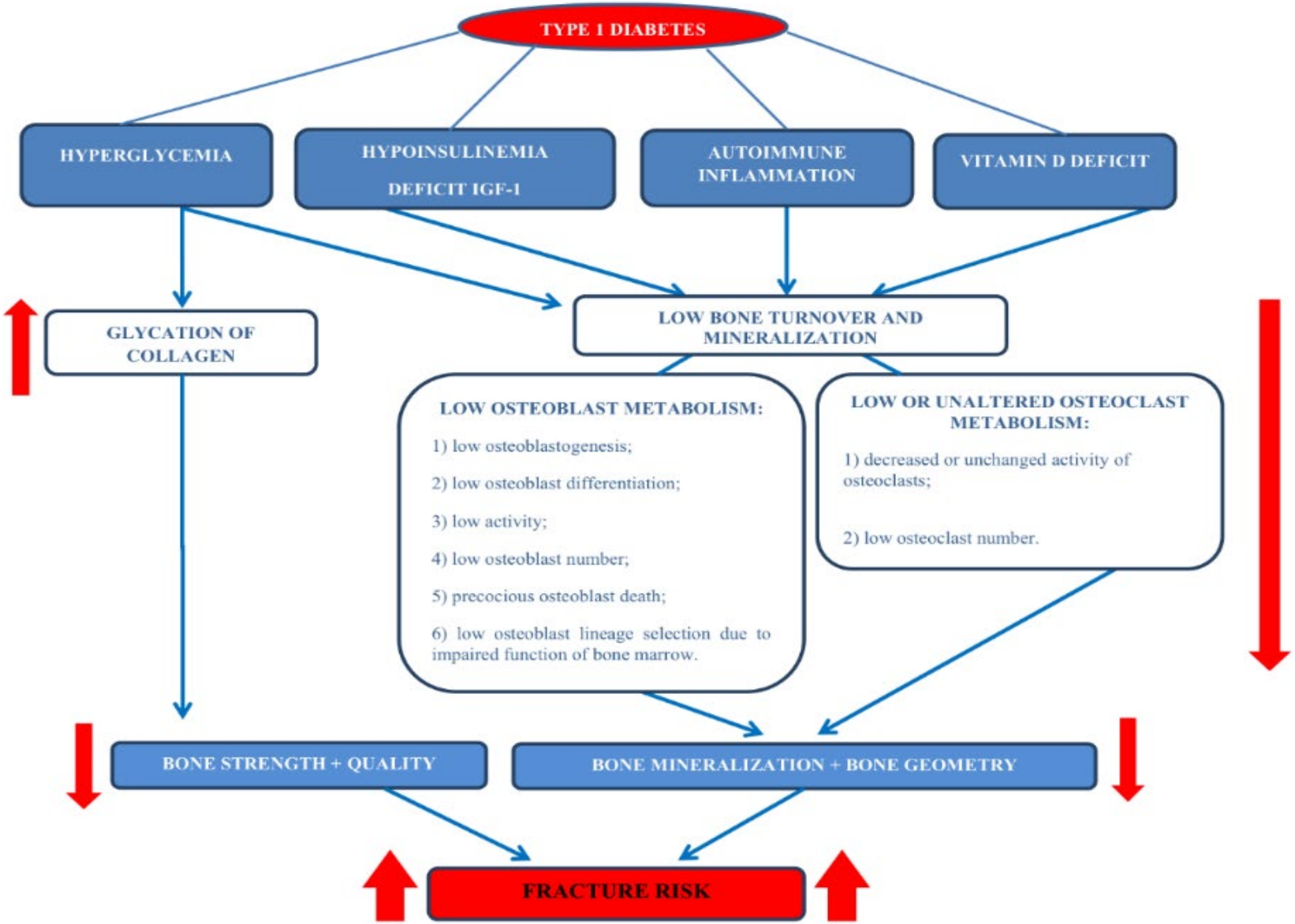
MECCANISMI FISIOPATOLOGICI: PICCO DI MASSA OSSEA

Diabete mellito tipo 1



J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA FRAGILITA' OSSEA NEL DMT1



J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

Who is at risk of bone disorder? Clinical risk factors associated with poor bone health in type 1 diabetes

Table 1 Clinical risk factors associated with poor bone health in type 1 diabetes

Clinical risk factors for low bone mineralization	Clinical risk factors for fracture risk
Young age of T1D manifestation	Low lumbar spine BMD (only for moderate and severe vertebral fractures)
Poor glycemic control	Poor glycemic control
Presence of diabetic complications	Presence of diabetic complications
Daily insulin dose >0.67 U/kg	
BMI <23.5 kg/m^2	
Renal function <88.8 ml/min	

T1D type 1 diabetes, *BMD* bone mineral density, *BMI* body mass index



J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

Management of type 1 diabetic patients at risk of bone disorder

T1D PATIENT

EVALUATION FOR THE RISK FACTORS:

- Clinical features (back pain, kyphosis, decreased height ect)
- Presence of diabetic complications

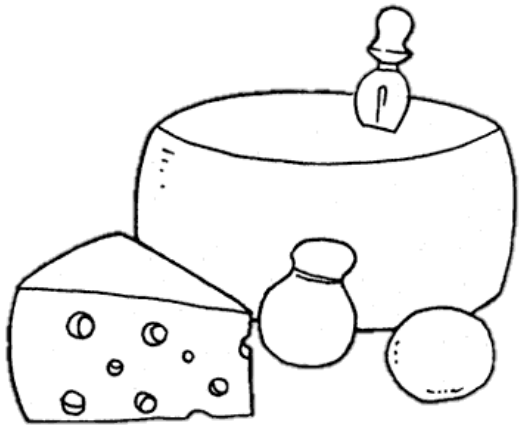
And/or

- High daily insulin dose
- Low BMI
- Reduced renal function

NO

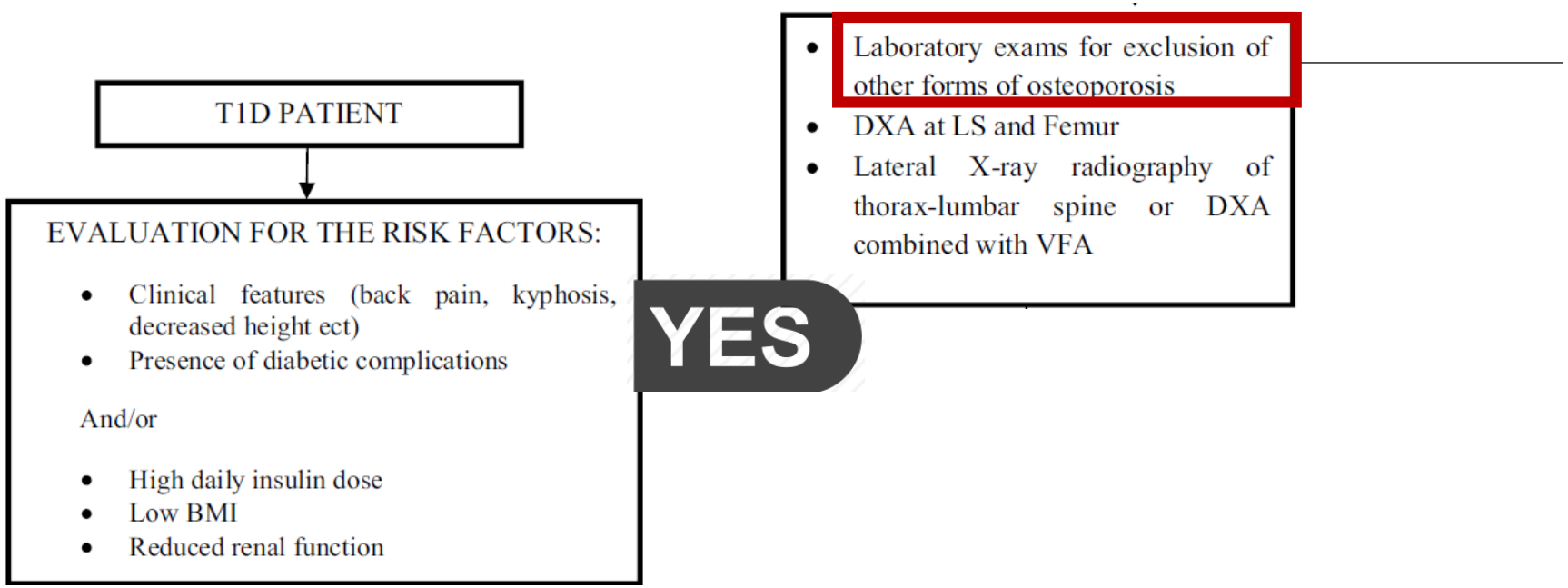
- Assess calcium intake and vitamin D status
- Supplementation with calcium and vitamin D if necessary
- Physical activity

FOLLOW-UP WITH RE-EVALUATION FOR THE RISK FACTORS



J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

Management of type 1 diabetic patients at risk of bone disorder



J Endocrinol Invest (2015) 38:941–950

Tabella XIV - Esami di I e II livello.

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Protidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h
Esami di II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

CARATTERISTICHE DELLA FRAGILITA' OSSEA NEL DIABETE

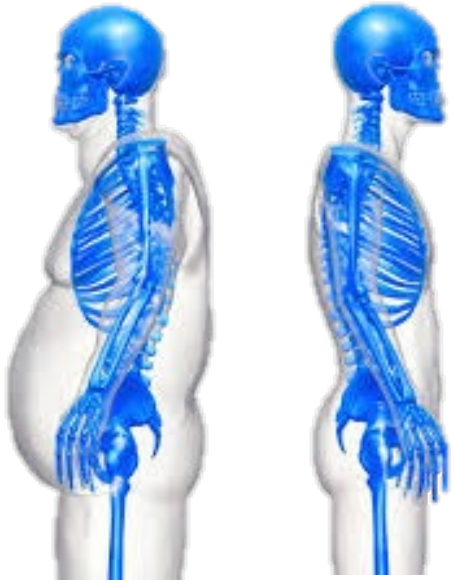
DMT2

Aumento del rischio di frattura

DMT1

Densità minerale ossea (BMD)

normale/alta



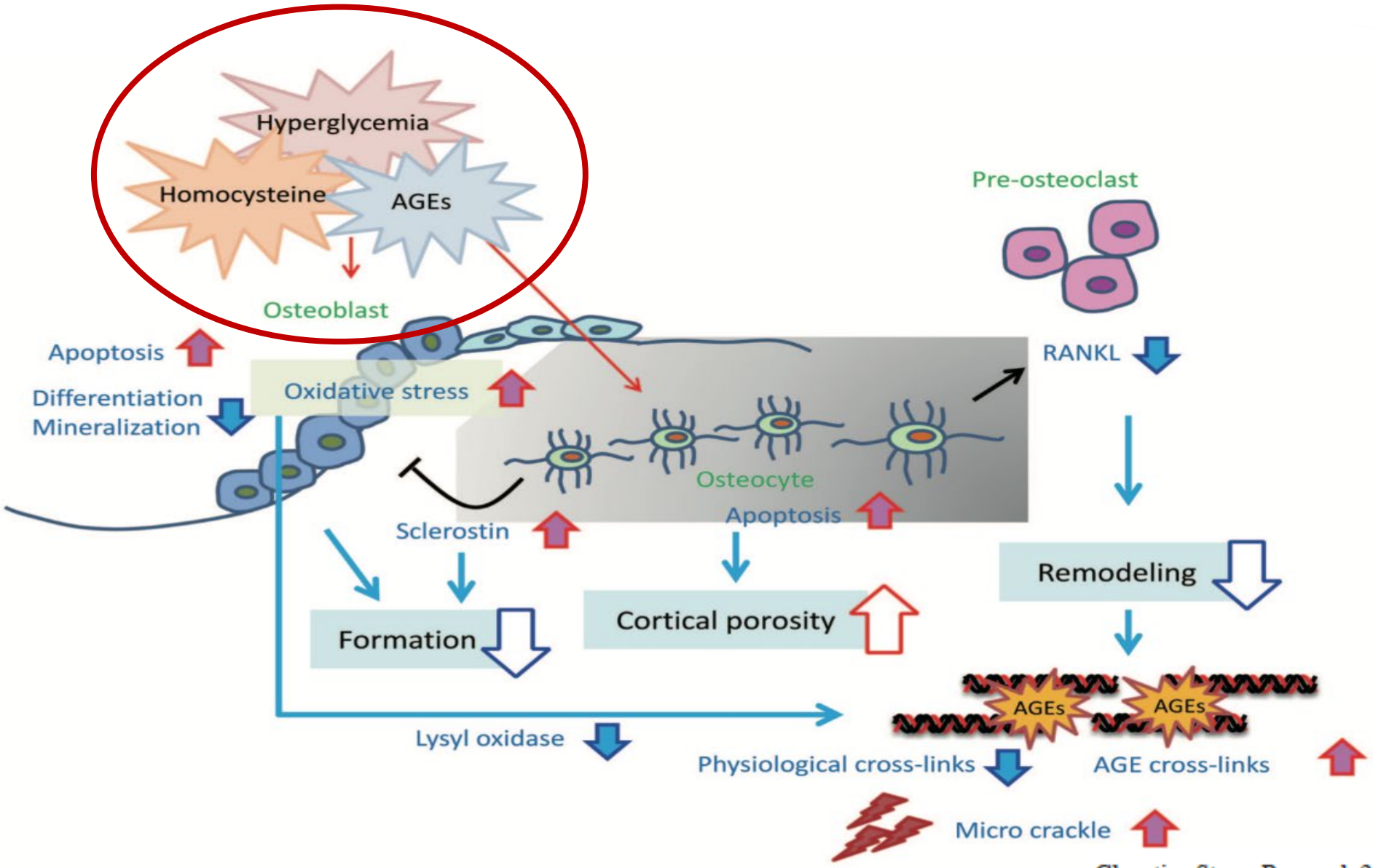
Densità minerale ossea (BMD) ridotta

Osteoporos Int (2016) 27:1931–1951

Review article

The mechanism of bone fragility in diabetes mellitus

Ippei Kanazawa, Toshitsugu Sugimoto



Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 267-274

Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management

Stavroula A. Paschou,[1] Anastasia D. Dede,[2] Panagiotis G. Anagnostis,[3] Andromachi Vryonidou,[4] Daniel Morganstein,[2] and Dimitrios G. Goulis[3]

Type 2 Diabetes and Osteoporosis

Lifestyle intervention with medical nutrition therapy and exercise

- Modest weight loss
- Mediterranean-style diet
- Calcium and Vitamin D
- Limited intake of alcohol
- Smoking cessation
- Intense walking (150 min per week)
- Weight-bearing exercise

Treat type 2 diabetes

Prefer
- Metformin
- SUs
- DPP-4i
- GLP1-RA

Avoid
- TZDs
- SGLT2i
- Insulin
- Hypoglycemia

Check and Treat
- Blood pressure
- Vision
- Neuropathy

Treat osteoporosis

Prefer
- Bisphosphonates

Continue
- Treatment and monitoring as indicated by osteoporosis guidelines



J Clin Endocrinol Metab, October 2017,

TERAPIA FARMACOLOGICA E RISCHIO DI FRATTURA

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina ba-sale	Insulina ba-sal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/-[a]	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/-[b]	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/-[a]	-	-	-	-	-



J Clin Endocrinol Metab, October 2017,

PIOGLITAZONE

Table 1. Effects of Antidiabetic Agents on Bone Health (Human Studies)

Authors, Year (Study Name), (Reference)	Sample Information	Follow-Up	Bone Formation	Bone Resorption	Bone Mineral Density	Fractures
Thiazolidinediones						
Choi HJ, 2016 (33)	207,558	5–8 y				↑
Schwartz AV, 2015 (ACCORD) (34)	6865	4.8 y (mean)				↑ (F)
Zhu ZN, 2014 (35)	24,554 (22 RCTs)	Meta-analysis				↑ (F)
Bilezikian JP, 2013 (36)	225 (F, rosi)	52 wk		↑	↓	
Bone HG,2013 (37)	156 (F, pio)	12 mo	↔	↔	↔	
Xiao WH, 2013 (38)	70 (pio)	3 mo	↓	↔		
Colhoun HM, 2012 (21)	206,672	9 y				↑ (rosi and pio)
van Lierop AH, 2012 (22)	71 (M)	24 wk		↑		
Borges JLC, 2011 (23)	688 (rosi)	18 mo			↓ (vs metf)	
Harsløf T, 2011 (39)	53 (F, rosi)	14 wk	↓	↑	↓	
Gruntmanis U, 2010 (40)	111 (rosi)	6 mo	↔	↑		
Habib ZA, 2010 (41)	19,070	Retrospective				↑ (F, >65 y, >1 y treat)
Kanazawa I, 2010 (24)	55 (pio)	1 y	↓		↓	
Zinman B, 2010 (ADOPT) (25)	1605 (689 F, 916 M)	12 mo	↓	↑		
Dormandy J, 2009 (PROactive) (42)	5238 (pio)	34.5 mo (mean)				↑ (F, >65 y, >1 y treat)
Dormuth CR, 2009 (32)	84,339	9 y				↑ (vs SUs)
Home PD, 2009 (RECORD) (26)	4447	5.5 y (mean)				↑ (vs metf and SUs)
Loke YK, 2009 (43)	13,715 (10 RCTs)	Meta-analysis			↓ (F)	↑ (F)
Glintborg D, 2008 (44)	30 (PCOS F)	16 wk	↓	↔	↓	
Meier C, 2008 (45)	1020 (Cs)/3728 (Ct)	Retrospective				↑
Berberoglu Z, 2007 (46)	56/26 (F, rosi)	12 wk	↓	↔		
Grey A, 2007 (47)	50 (F, rosi)	14 wk	↓	↔	↓	
Kahn SE, 2006 (ADOPT) (29)	4360	4 y (median)				↑ (F, vs metf and SUs)
Schwartz AV, 2006 (48)	666	4 y			↓ (F)	

J Clin Endocrinol Metab, October 2017,

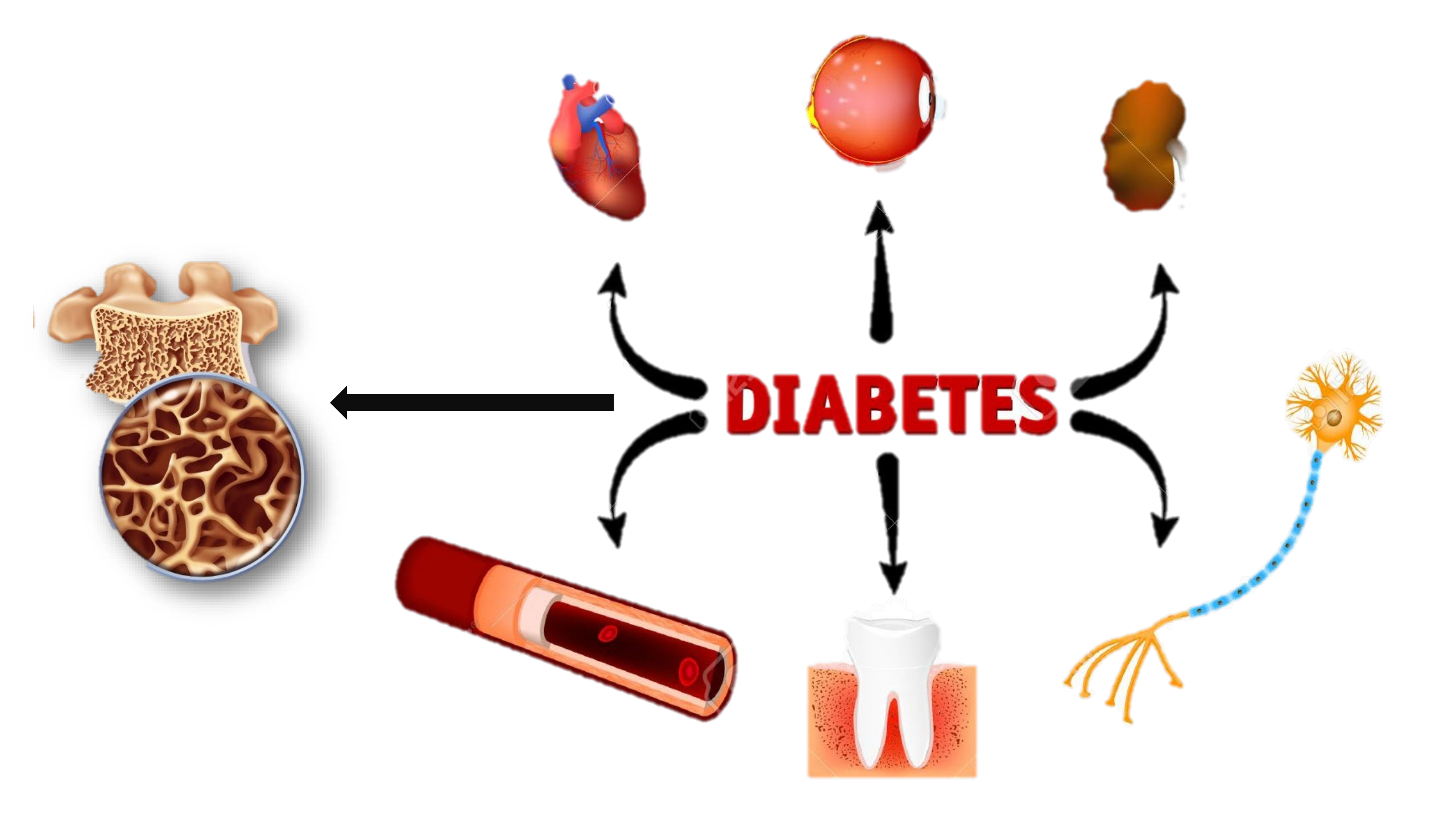
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 2. Adverse Events.*

Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06


DIABETES

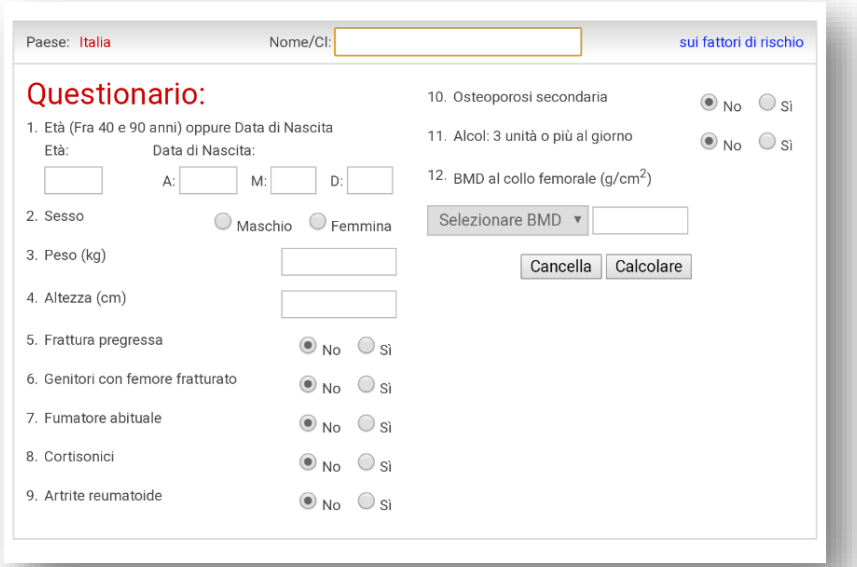
Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge

S.L. Ferrari[1] · B. Abrahamsen[2,3] · N. Napoli[4,5] · K. Akesson[6] · M. Chandran[7] · R. Eastell[8] · G. El-Hajj Fuleihan[9] · R. Josse[10,11] · D.L. Kendler[12] · M. Kraenzlin[13] · A. Suzuki[14] · D.D. Pierroz[15] · A.V. Schwartz[16] · W.D. Leslie[17] · on behalf of the Bone and Diabetes Working Group of IOF



Table 3 Risk factors for fractures in diabetes

Common risk factors
FRAX CRF*
Low BMD
Recurrent falls
Disease-specific risk factors
Diabetes duration > 5 years
Diabetes medication: insulin, TZDs, possibly SGLT2 inhibitors
HbA1c > 7%
Microvascular complications: peripheral and autonomic neuropathy, retinopathy, nephropathy

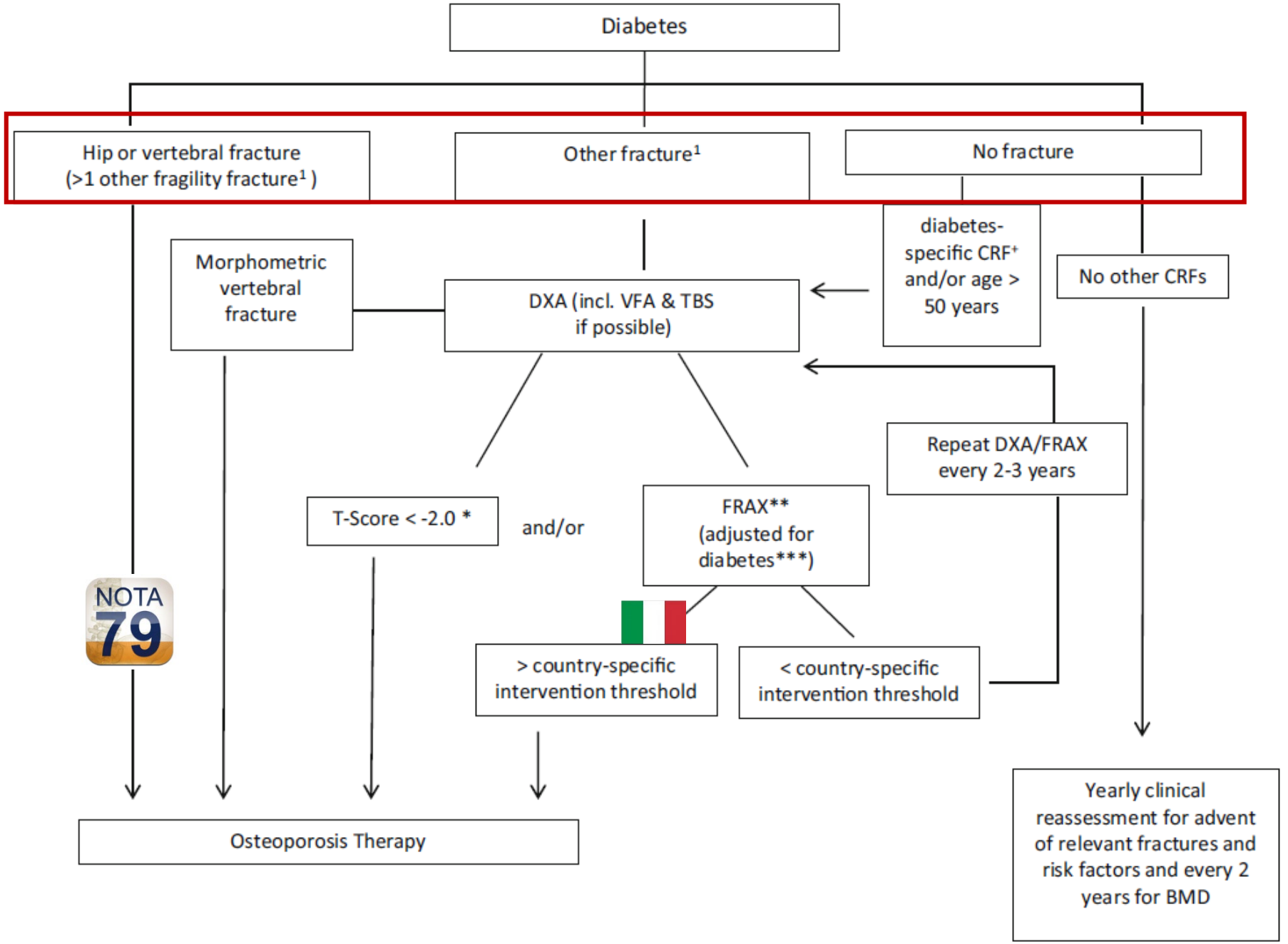


Osteoporosis International
Published online: 31 July 2018

Management of bone fragility in adults with diabetes

Osteoporosis International
https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2
Published online: 31 July 2018





TAKE HOME MESSAGE

I pazienti affetti da diabete mellito hanno un aumentato rischio di frattura, legato soprattutto ad una ridotta qualità dell'osso e ad un aumento del rischio di caduta

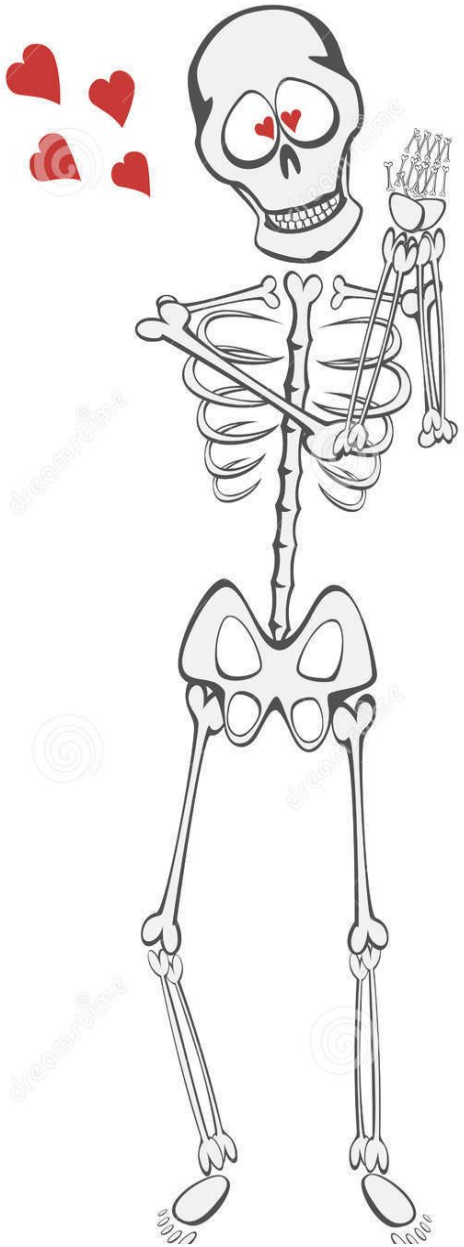
In tutti i pazienti bisogna valutare e normalizzare l'introito di calcio con la dieta e i livelli di 25OHD

Escludere in caso di osteoporosi e fratture la presenza di cause secondarie di osteoporosi

La densitometria minerale ossea può non essere lo strumento ideale per valutare il rischio di frattura in questi pazienti pertanto può essere utile associare lo studio morfometrico vertebrale

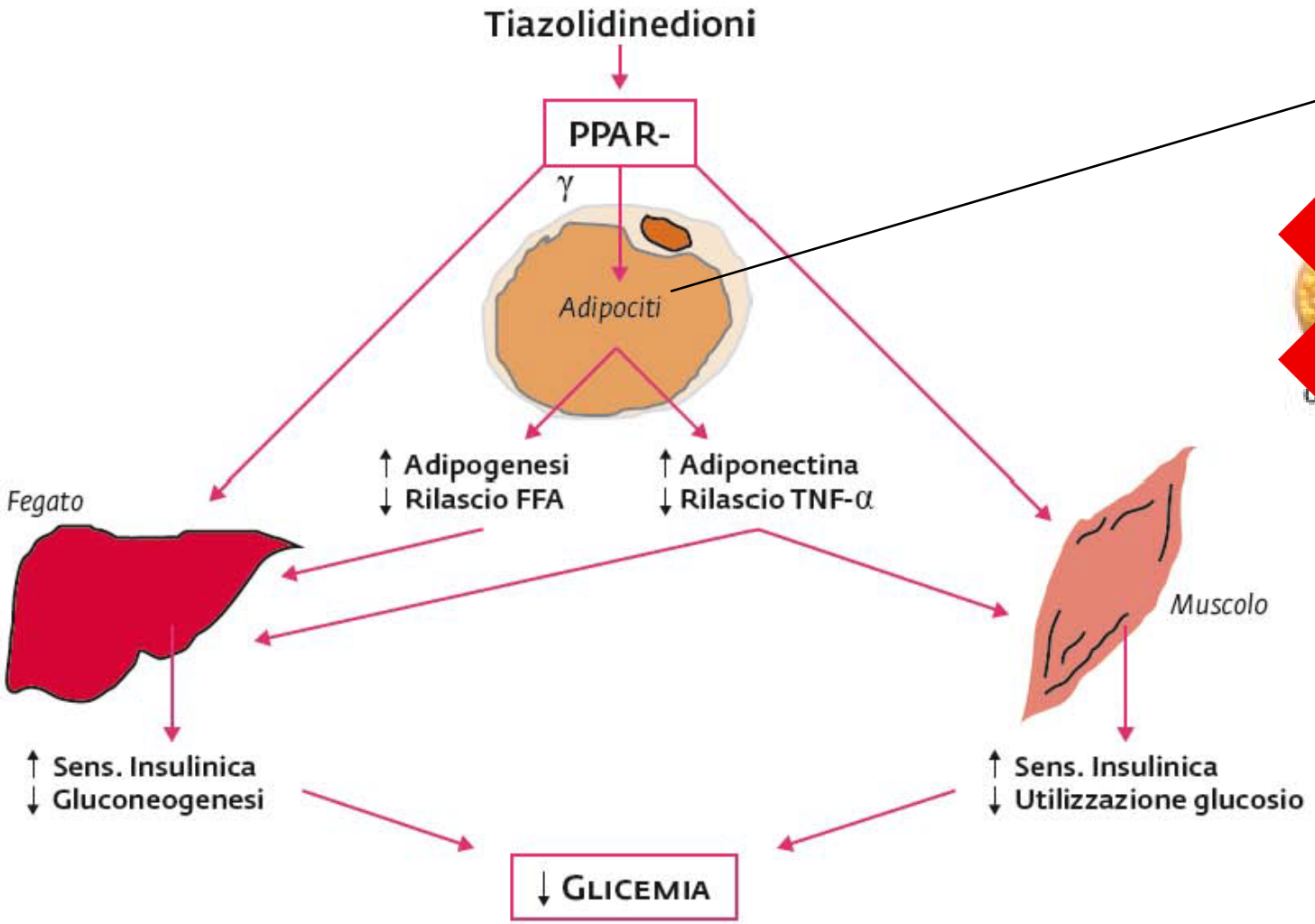
Particolare attenzione alla scelta della terapia farmacologica nel paziente diabetico

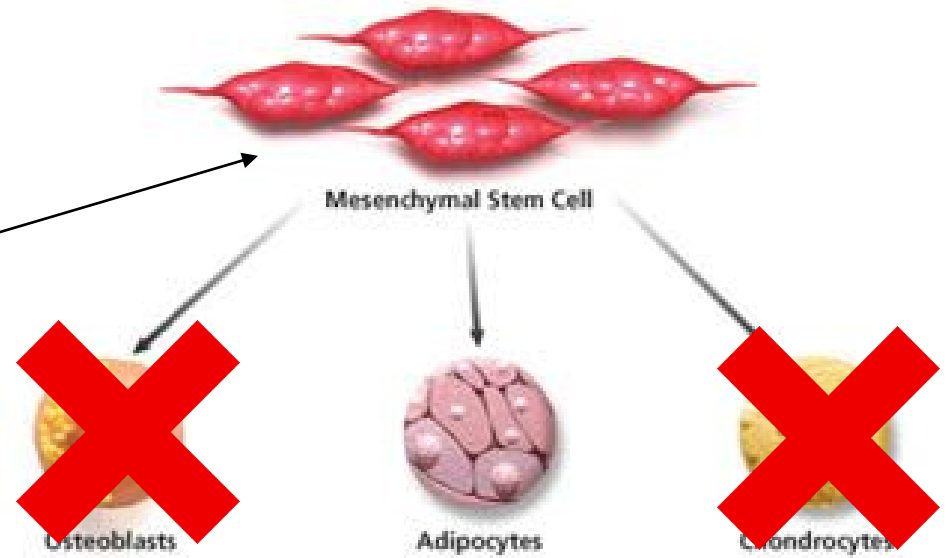




Grazie

PIOGLITAZONE





Si ipotizza che il suo effetto sia di favorire l'adipogenesi a discapito della formazione degli osteoblasti

J Clin Endocrinol Metab, October 2017,

SGLT2-INIBITORE

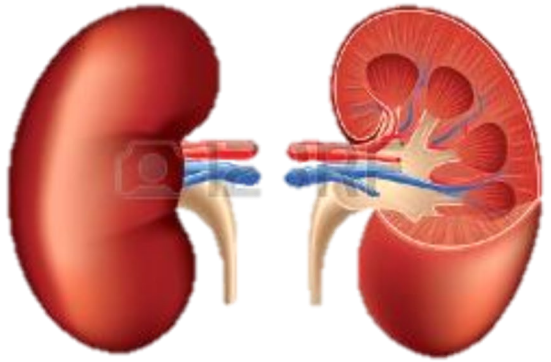
Aumento dell'escrezione urinaria di calcio → Aumento della perdita minerale ossea

Aumento del fosfato nel sangue → Attraverso un aumento del riassorbimento tubulare del fosfato

Aumento del fosfato nel sangue → Comporta un aumento del fattore di crescita dei fibroblasti-23 (FGF-23)

- Azione fosfaturica
- Inibisce idrossilazione della vitamina D (ridotto riassorbimento di calcio a livello intestinale)

Aumento del PTH → Aumenta il riassorbimento osseo



J Clin Endocrinol Metab, October 2017,