Complesso "osso-muscolo" nel diabete mellito tipo 1

Daniela Pollakova[1], Claudio Tubili[2]

[1] Specialista in Scienze dell'Alimentazione, attualmente in collaborazione con la UOSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; [2] Direttore, UOSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma - Presidente ADI sezione Lazio

Il diabete mellito tipo 1 (T1D) è una malattia autoimmune caratterizzata da aumento dei valori glicemici conseguente al deficit di insulina dovuto alla distruzione delle cellule beta del pancreas. La malattia viene diagnosticata prevalentemente in età pediatrica e giovanile, anche se non sono infrequenti i casi a esordio in età adulta, caratterizzati da una più lenta evoluzione. In questi soggetti è frequente la comparsa delle complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia, nefropatia) e macrovascolari (malattia aterosclerotica accelerata e generalizzata) a causa della iperglicemia cronica.

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse della ricerca nei confronti del coinvolgimento del complesso anatomico-funzionale dell'apparato osteomuscolare in corso di diabete, anche se molti aspetti di questa problematica non sono stati ancora adeguatamente chiariti.

Osso

Rischio di frattura

È noto l'elevato rischio di fratture nei soggetti di entrambi i sessi affetti da diabete mellito rispetto alla popolazione generale, in particolare nel T1D [1,2]. Si stima che i pazienti T1D abbiano un rischio di fratture 3,2 volte maggiore rispetto alla popolazione generale [2] e tale rischio aumenta a 5,8-6,3 volte se consideriamo soltanto le fratture di femore [1,3]. Inoltre tale aumento si osserva precocemente nel corso della malattia (sono stati descritti casi in età pediatrica) e rimane relativamente stabile durante l'età adulta [4].

Controllo glicemico

Un adeguato controllo glicemico riduce il rischio di sviluppare le complicanze micro e macrovascolari del diabete, che possono compromettere direttamente l'osso sia con effetti negativi sulla microarchitettura ossea, sia indirettamente: ad esempio, la presenza di retinopatia e/o neuropatia può favorire le cadute, impedire lo svolgimento di un'adeguata attività fisica, con ulteriore riduzione di densità minerale ossea (BMD, *Bone Mineral Density*); la nefropatia può causare ipercalciuria con conseguente alterazioni del metabolismo della vitamina D.

La relazione tra un inadeguato controllo glicemico, espresso da alti livelli di HbA_{1c}, e maggior rischio di fratture o maggior deficit minerale osseo non è stata riconosciuta in modo univoco; i risultati degli studi condotti sull'uomo appaiono infatti discordanti, dal momento che alcuni confermano tale correlazione e alcuni che la negano. L'iperglicemia cronica non sembra pertanto essere un predittore consistente del deficit minerale osseo. Una delle possibili cause di tale discrepanza potrebbe essere rappresentata da errori derivati dalla disomogeneità dei gruppi di pazienti studiati [5]. Il ruolo della glicemia nell'eziopatogenesi del danno osseo in corso di diabete mellito tipo 1 è riassunto nella Figura 1.

La variabilità glicemica è attualmente riconosciuta come un fattore indipendente di rischio delle complicanze a breve e lungo termine ed è monitorizzabile in continuo (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*) con sensori sottocutanei. Questi hanno consentito l'acquisizione di molti dati su questa problematica non solo nei

PAROLE CHIAVE
osteoporosi, sarcopenia, miopatia, diabete mellito tipo 1

CORRISPONDENZA
Daniela Pollakova: *pollak.daniela@gmail.com*
Claudio Tubili: *ctubili@scamilloforlanini.rm.it*

OPEN ACCESS © Copyright by Pacini Editore Srl

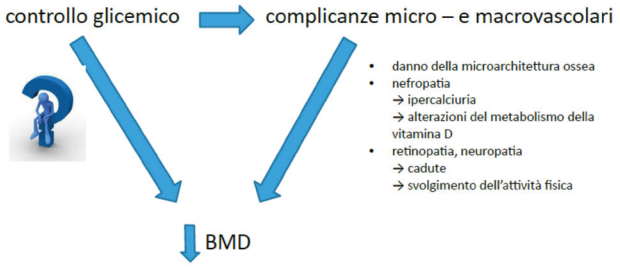


Figura 1. Il ruolo della glicemia nell'eziopatogenesi del danno osseo in corso di diabete mellito tipo 1.

trials clinici, ma anche nella vita reale, e hanno portato all'individuazione di criteri interpretativi (*Glucose Metrics*) standardizzati dei dati di variabilità, quali il "Tempo nel Target" (TIR, *Time in Range*), ovvero la percentuale del tempo passato in un intervallo predeterminato di valori del glucosio sottocutaneo desiderabile. Non esistono studi sul ruolo della variabilità glicemica e in particolare dell'ipoglicemia, né del tipo di terapia insulinica sulla massa ossea (e sul muscolo) e sullo sviluppo di complicanze osteomuscolari nel paziente T1D.
In particolare, non ci sono studi sulla terapia con microinfusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*): tale approccio, oltre a essere in grado di assicurare un buon compenso metabolico in termini di HbA_{1c}, riduce il numero e la severità degli episodi di ipoglicemia e, nella vita reale, la mortalità cardiovascolare e generale [6]. L'inizio precoce della terapia con microinfusore si associa a minor rischio di complicanze a lungo termine [7]. Un ulteriore beneficio è recato dalla terapia integrata microinfusore - sensore per il glucosio (SAP, *Sensor Augmented Pump*).

Tecniche di studio della massa ossea

La tecnica più usata per la rilevazione della BMD e del BMC (*Bone Mineral Content*) nella ricerca e nella vita reale è la DEXA (*Dual Energy X - rays Absorptiometry*). Dagli studi clinici emerge che nei pazienti T1D il deficit di BMD è di entità lieve-moderata, si comincia a manifestare fin dai primi anni della malattia e non sembra essere correlato in misura univoca con il rischio di fratture [8]. Tale apparente discrepanza potrebbe essere dovuta alle limitazioni della DEXA che non è in grado di distinguere l'osso trabecolare da quello corticale, non descrive la microarchitettura ossea e tende a sottostimare la BMD nei soggetti di bassa statura o che non hanno raggiunto la maturità ossea. Recentemente è stato introdotto un nuovo parametro, lo score dell'osso trabecolare (TBS, *Trabecular Bone* Score): questo dato fornisce informazioni riguardo la microarchitettura dell'osso trabecolare e correla col rischio fratturativo indipendentemente dalla BMD: più alto è il TBS, più densa è la rete trabecolare e maggiore è la resistenza meccanica dell'osso. Verosimilmente la combinazione dei dati del TBS e della BMD esprime più accuratamente il rischio delle fratture [9].
Altre metodiche che studiano la microarchitettura ossea e la BMD sono la risonanza magnetica per immagini (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) e la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pqCT, *Peripheral Quantitative Computed Tomography*), utilizzate prevalentemente nell'ambito della ricerca scientifica.

Eziologia

L'eziologia della fragilità ossea (Fig. 2) in corso di T1D non è stata completamente chiarita [10]. L'accumulo di prodotti di glicazione avanzata, le così dette AGEs (*Advanced Glycation End-products*), che originano da una reazione non-enzimatica tra le proteine e gli zuccheri è uno dei maggiori responsabili delle complicanze del diabete. Nell'osso tali prodotti originano dalla reazione tra le fibre del collagene tipo 1 e potrebbero essere la causa di un'aumentata suscettibilità alle fratture. Tra questi prodotti è misurabile la pentosidina: alcuni studi hanno dimostrato l'aumento di pentosidina nell'osso e nel siero dei pazienti T1D con storia di fratture, rispetto ai soggetti T1D con anamnesi negativa [11]. Per quanto riguarda i marcatori di turnover osseo, soltanto l'osteocalcina, indicatore di formazio-

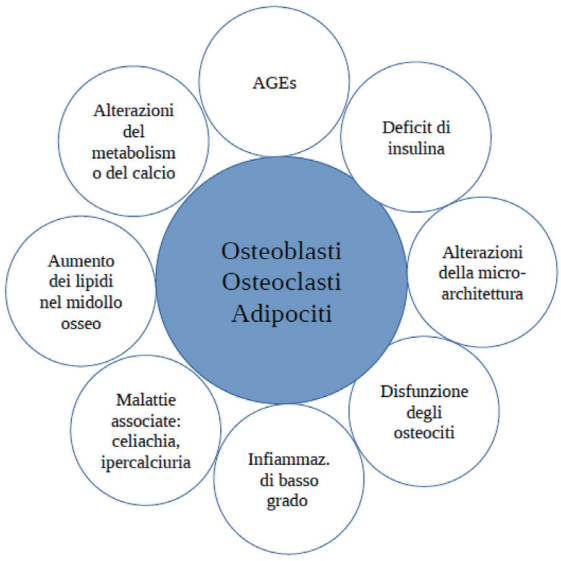


Figura 2. Meccanismi eziopatogenetici del danno osseo in corso di diabete mellito tipo 1.

ne ossea, è significativamente ridotta nel siero dei pazienti T1D rispetto la popolazione sana [12]. Negli ultimi anni è aumentato l'interesse sul ruolo della vitamina D (vitD). È stata dimostrata un'alta prevalenza d'insufficienza o deficit dei livelli di vitD nella popolazione dei soggetti affetti da T1D, senza però notevoli differenze rispetto alla popolazione generale della stessa età. Per quanto riguarda il paratormone (PTH), il principale regolatore della calcemia tramite l'attivazione di vitD e il riassorbimento osseo, non vi sono risultati univoci per quanto riguarda i suoi livelli nella popolazione T1D rispetto al gruppo di controllo: in alcuni studi si conferma un più alto tasso di PTH, in altri risulta essere invece più basso [5].

Muscolo

Definizione e morfologia

Nei soggetti affetti da T1D è di comune riscontro lo sviluppo di una sarcopenia, definita come la riduzione della forza e della quantità o qualità della massa muscolare [13]. Poiché l'apparato muscolare scheletrico è il più grande organo insulino-sensibile, capace di captare glucosio anche per vie non insulino-dipendenti (AMPChinasi), non è sorprendente il suo ruolo cardine nell'omeostasi del glucosio. Segni di sofferenza muscolare, quali ridotto numero e l'atrofia delle fibre, interruzioni delle linee Z, anomalie morfologiche dei mitocondri, si notano fin dalle prime fasi della malattia, spesso dall'età pediatrica. Nel muscolo del paziente in età giovanile non sono invece stati osservati i segni morfologici della disfunzione del motoneurone e del danno macro e microvascolare, come si osserva invece in caso di severa neuropatia diabetica periferica, complicanza tardiva della malattia. Nel muscolo del paziente adulto T1D troviamo una maggior proporzione di fibre glicolitiche veloci e aumentata attività enzimatica glicolitica [14]; ma non è soltanto l'aspetto morfologico che differenzia il muscolo del giovane paziente da quello del paziente adulto. Da studi condotti su modelli animali emerge che la compromissione dell'accrescimento dei muscoli scheletrici in età evolutiva avrebbe un impatto negativo, rapido e irreversibile a lungo termine sulle proprietà fisiologiche e metaboliche del tessuto. Il muscolo scheletrico nell'adulto invece è in grado di ritornare allo stato di "prestimolo atrofico", dopo la rimozione delle condizioni patologiche che favoriscono l'atrofia, tra cui anche il T1D con scarso controllo glicometabolico [15]. Da ciò possiamo dedurre che la prevenzione del danno muscolare, soprattutto nelle prime fasi della malattia, può evitare la compromissione delle capacità sia fisiche, che metaboliche del muscolo in corso di T1D.

Diagnosi

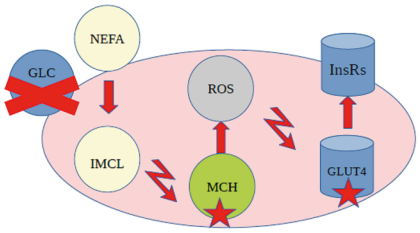
Secondo l'*European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 - EWGSOP2* [13], il primo step verso la diagnosi di sarcopenia è l'identificazione dei soggetti che presentano segni o sintomi sospetti, quali cadute, sensazione di debolezza, cammino lento, difficoltà nell'alzarsi dalla sedia, perdita di peso o massa muscolare. Potrebbe risultare utile in questa fase l'utilizzo di questionari come il questionario SARC-F che viene compilato dal paziente stesso. Nel caso di elementi clinici sospetti si raccomanda di proseguire con test diagnostici specifici. Per la valutazione della forza muscolare si consiglia l'utilizzo di un dinamometro a mano o, in alternativa, qualora questo non sia utilizzabile per disabilità come ad esempio un'artrite o gli esiti di un ictus, la valutazione della forza a livello degli arti inferiori, oppure la misurazione del tempo necessario al paziente per alzarsi e rimettersi seduto su di una sedia, con le braccia incrociate davanti al petto, per 5 volte consecutive. Per la quantificazione della massa muscolare si consigliano la bioimpedenzometria, la DEXA, la MRI, oppure la TAC, che consentono la valutazione della massa muscolare totale, appendicolare (dei 4 arti), oppure delle aree trasversali di gruppi muscolari specifici o in alternativa, qualora tali metodiche non fossero disponibili, potrebbe essere sufficiente misurare la circonferenza del polpaccio (cut-off 31 cm). Per la valutazione della qualità del muscolo o della performance fisica si consiglia uno dei seguenti test: cammino di 400 m, l'SPPB test (*Short Physical Performance Battery test*), velocità del cammino, oppure il TUG test (*Timed Up and Go test*). Alcuni valori di riferimento sono riassunti nella Tabella I.

Tabella I. Cut-off per la diagnosi di sarcopenia (EWGSOP2, 2018).

Test	Cut-off uomini	Cut-off donne
Dinamomentro a mano	< 27 kg	< 16 kg
Alzarsi e rimettersi seduti 5x	> 15 s	> 15 s
Massa muscolare appendicolare	< 20 kg	< 15 kg
Cammino di 400 m	≥ 6 min	≥ 6 min
Short Physical Performance Battery test	≤ 8 punti	≤ 8 punti
Velocità del cammino	≤ 0,8 m/s	≤ 0,8 m/s
Timed Up and Go test	≥ 20 s	≥ 20 s

Eziologia

Il meccanismo eziologico della sarcopenia non è tuttora completamente chiarito. A livello molecolare, essendo il muscolo un organo insulino-sensibile, in caso di un inadeguato o basso livello di insulina il muscolo utilizza anche altri tipi di “carburante” oltre al glucosio: si è osservato un accumulo di lipidi intramiocellulari maggiore nei soggetti T1D rispetto alla popolazione sana della stessa età e il grado di tale accumulo correla con il valore di HbA_{1c} e con il fabbisogno giornaliero di insulina e non con il controllo glicemico di per sé [15]. L’accumulo di lipidi all’interno dei miociti a sua volta promuove lo stress ossidativo del tessuto (lipotossicità), che ha effetti negativi sulla trascrizione dei trasportatori del glucosio con conseguente sviluppo di insulino-resistenza (Fig. 3). Anche se l’insulino-resistenza è una condizione tipica del diabete tipo 2, è stata dimostrata essere presente anche in soggetti T1D e in tali pazienti sembra essere un fattore indipendente dal controllo glicemico [14]. È sorprendente inoltre che negli studi condotti su modelli animali l’esposizione ad analoghi dell’insulina a lunga durata (insulina detemir) risulta peggiorare l’insulino-resistenza rispetto l’iperglicemia da sola [16]. Ciò significa che l’insulino-resistenza può essere la risposta al trattamento insulinico nei soggetti T1D e che le strategie terapeutiche che hanno come target il miglioramento della sensibilità insulinica periferica e la riduzione dell’assunzione insulinica esogena, potrebbero ritardare la comparsa delle complicanze muscolari. Altro fattore importante è la disfunzione endoteliale nel microcircolo muscolare. È stato dimostrato che l’iperglicemia altera il letto capillare, riduce la capacità di diffusione e interrompe la regolazione emodinamica. Nei modelli animali è stata confermata la correlazione tra il grado di ispessimento della membrana basale e il grado di iperglicemia; tale ispessimento appare reversibile dopo il miglioramento del profilo glicemico [15]. Al livello ormonale sono state dimostrate diverse alterazioni tra i soggetti T1D e i soggetti sani: ad esempio l’elevato livello di interleuchina 6, una citochina proinfiammatoria [17]; la riduzione dell’IGF-1, fattore di crescita cruciale del muscolo schelettrico [18]; la riduzione della leptina, ormone prodotto prevalentemente dal tessuto adiposo che ha un ruolo importante nel metabolismo energetico [19]. Interessante appare anche il ruolo dell’adiponectina, ormone insulinosensibilizzante; mentre nei soggetti T2D è stato osservato un livello di adiponectina circolante più basso rispetto alla popolazione sana, nei soggetti affetti da T1D i livelli di adiponectina sono più alti rispetto la popolazione sana indipendentemente dal livello del glucosio nel siero [20].



Un’inadeguata disponibilità o la mancanza di insulina porta il muscolo scheletrico a prediligere altri tipi di “carburante” oltre il glucosio (GLC), ad esempio gli acidi grassi non saturi (NEFA), il quale accumulo all’interno del muscolo, sotto forma di lipidi intramiocellulari (IMCL), causa lipotossicità a carico dei mitochondri (MCH) con conseguente aumento della produzione di specie reattive dell’ossigeno (ROS) che a loro volta danneggiano la corretta trascrizione dei trasportatori per il glucosio (GLUT 4). Questa situazione porta ad insulinoresistenza (InsRs).

Figura 3. Sviluppo dell’insulino-resistenza nel muscolo scheletrico in corso di diabete mellito tipo 1.

Conclusioni: esiste un’osteomiopatia diabetica?

Accanto alle ben note complicanze del diabete, si sta definendo una osteo-miopatia diabetica, ancora non ben definita nei suoi aspetti fisiopatologici, clinici ed epidemiologici. La prevalenza del T1D sta aumentando, non solo per l’aumento effettivo della sua incidenza [21], ma soprattutto per la maggiore aspettativa di vita dei pazienti grazie a terapie sempre più efficaci: ciò nonostante è presumibile che con l’invecchiamento di questa popolazione la frequenza delle complicanze tenderà a salire, e tra queste acquisteranno importanza quelle osteo-muscolari, causa di fratture diabete-correlate.
Al momento non esistono linee guida che consigliano lo screening del coinvolgimento osteo-muscolare nel diabete, e in particolare nel T1D, pur essendo evidente, l’aumento sia della mortalità sia della morbilità per esiti di fratture e sarcopenia in questi pazienti [13,22] e il conseguente aumento dei costi di gestione della malattia. Pertanto sono necessari ulteriori studi per definire l’eziopatogenesi della compromissione del sistema osteo-muscolare in corso di diabete, al fine di sviluppare un sistema di screening per la prevenzione e per mettere in atto terapie adeguate in caso queste si fossero già instaurate.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

DA RICORDARE

I soggetti diabetici hanno un aumentato rischio fratturativo rispetto la popolazione generale, soprattutto quelli con diabete tipo 1
Di comune riscontro nel diabete tipo 1 è anche lo sviluppo di sarcopenia, definita come la riduzione della forza e della quantità o qualità della massa muscolare
La tecnica più utilizzata per la rilevazione di densità minerale ossea è la DEXA, ma non sempre può correlare in misura univoca con il rischio di fratture nei soggetti diabetici
Un adeguato controllo glicemico, compresa la ridotta variabilità glicemica, e un corretto stile di vita (un'adeguata alimentazione ed esercizio fisico) potrebbe ridurre l'impatto negativo sul sistema osteomuscolare
Anche se al momento non esistono linee guida per la cura del diabete che consigliano lo screening del coinvolgimento del sistema osteomuscolare, si consiglia comunque di accertare la presenza di adeguati livelli di vitamina D e la supplementazione nei soggetti carenti

BIBLIOGRAFIA

1 Fan Y, Wei F, Lang Y, et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:219-28.

2 Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med 2015;32:1134-42.

3 Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007;166:495-505.

4 Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). Diabetes Care 2015;38:1913-20.

5 Schwartz G, Weber DR. Epidemiology of skeletal health in type 1 diabetes. Curr Osteoporos Rep 2016;14:327-36.

6 Petrie D, Lung TWC, Rawshani A et al. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. Diabetologia 2016;59:1167-76.

7 Tubili C, Di Folco U, Nardone MR, et al. A single-center long-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) experience: higher fractional use is associated with less diabetes complications. J Diabetes Sci Technol 2017;11:1057-8.

8 Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes–a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.

9 Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:602-9.

10 Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, et al.; The IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2016;174:R127-38.

11 Neumann T, Lodes S, Kastner B, et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. Osteoporos Int 2014;25:1527-33.

12 Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients–a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. Osteoporos Int 2014;25:1697-708.

13 Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2); the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia. Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48:16-31.

14 Monaco CMF, Gingrich MA, Hawke TJ. Considering type 1 diabetes as a form of accelerated muscle aging. Exerc Sport Sci Rev 2019;47:98-107.

15 Coleman SK, Rebalka IA, D'Souza DM, et al. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications. World J Diabetes 2015;6:1323-36.

16 Liu HY, Cao SY, Hong T, et al. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus (T1DM). J Biol Chem 2009;284:27090-100.

17 Rosa JS, Oliver SR, Mitsuhashi M, et al. Altered kinetics of interleukin-6 and other inflammatory mediators during exercise in children with type 1 diabetes. J Investig Med 2008;56:701-13.

18 Wedrychowicz A, Dziatkowiak H, Nazim J, et al. Insulin-like growth factor-1 and its binding proteins, IGFBP-1 and IGFBP-3, in adolescents with type-1 diabetes mellitus and microalbuminuria. Horm Res 2005;63:245-51.

19 Attia N, Caprio S, Jones TW, et al. Changes in free insulin-like growth factor-1 and leptin concentrations during acute metabolic decompensation in insulin withdrawn patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2324-8.

20 Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.

21 Patterson C, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. Diabetologia 2012;55:2142-7.

22 Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010;152:380-90.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Il rischio di fratture nei soggetti diabetici tipo 1:

a. è maggiore rispetto la popolazione generale
b. si osserva precocemente nel corso della malattia (spesso già in età pediatrica)
c. rimane relativamente stabile durante l’età adulta
d. tutte le risposte sono corrette

2. Scegliere la risposta esatta

a. L’iperglicemia non è un predittore consistente del deficit minerale osseo
b. La variabilità glicemica non è un fattore indipendente di rischio di complicanze micro e macrovascolari diabete-correlate
c. L’iperglicemia non è un fattore di rischio di complicanze micro e macrovascolari diabete-correlate
d. La variabilità glicemica non migliora con la terapia con microinfusore

3 Sarcopenia viene definita come:

a. Riduzione della massa muscolare
b. Riduzione della forza e della quantità o qualità della massa muscolare
c. Aumento della massa e riduzione della forza e della funzionalità muscolare
d. Nessuna risposta è corretta

4 Quali sono i meccanismi eziopatogenetici proposti del danno muscolare in corso di diabete tipo 1?

a. Disfunzione capillare e dell’endotelio del circolo sanguigno muscolare
b. Disfunzione dei mitocondri muscolari
c. Entrambe le precedenti
d. Nessuna delle precedenti

How to cite this article: Pollakova D, Tubili C. Complesso “osso-muscolo” nel diabete mellito tipo 1. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2020;12:66-71.

L’articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L’articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it