

Francesco Galeone

# Diabete e patologie osteoarticolari



**Living**  
medica  
edizioni

©Living edizioni





*Diabete e patologie osteoarticolari*



# Diabete e patologie osteoarticolari

Dr. Francesco GALEONE

Direttore UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche  
Ospedale di Pescia (PT)  
Coordinatore Nazionale del Gruppo Governo Clinico dell'AMD  
(Associazione Medici Diabetologi)

©Living edizioni



**Francesco Galeone**

Direttore UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche  
Azienda USL 3 - Pistoia (Ospedale di Pescia)

*con la collaborazione di*

**Alice V. Magiar**

**Secondina Viti**

**Giuseppe Fiore**

UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche  
Azienda USL 3 - Pistoia (Ospedale di Pescia)



# Indice

1.	Introduzione	11
2.	Fisiopatologia	17
3.	Sintomatologia generale	21
4.	Patologie specificamente o comunemente associate al diabete	25
	A. <i>Capsulite adesiva della spalla o "spalla congelata"</i>	25
	B. <i>Sindrome diabetica spalla-mano</i>	28
	C. <i>Sindrome della mano rigida o della mano diabetica (DHS)</i>	35
	D. <i>Sindrome da ispessimento cutaneo della mano</i>	38
	E. <i>Tenosinovite dei flessori</i>	49
	F. <i>Malattia articolare neuropatica</i>	51
	G. <i>Osteotrofia (osteolisi) diabetica</i>	63
	H. <i>Iperostosi (malattia di Forestier)</i>	65
5.	Patologie sistemiche	71
	A. <i>Osteoporosi e osteopenia</i>	71
	B. <i>Artrite gottosa ed artriti da deposito di altri cristalli</i>	81
	C. <i>Osteoartrite</i>	86
	D. <i>Artrosi</i>	88
	E. <i>Artrite reumatoide</i>	91
6.	Aspetti conclusivi e percorsi assistenziali	93
	<i>Bibliografia</i>	99



## 1. Introduzione

Oltre alle complicanze più conosciute, secondarie a micro o macroangiopatia (retinopatia, cardiopatia, vascolopatia, nefropatia e neuropatia), il diabete mellito è spesso associato ad un interessamento dell'apparato muscolo-scheletrico in grado di determinare una severa limitazione funzionale osteo-articolare, con importante peggioramento della qualità di vita del malato <sup>(1-2)</sup>.

Un'associazione tra diabete e patologie osteoarticolari è stata suggerita fin dal XVIII secolo, sebbene non fosse stato confermato un collegamento diretto. Nel 1936 è stata descritta per la prima volta un'associazione tra diabete e artropatia neurogena <sup>(3)</sup>.

Oltre una decade successiva, sempre in presenza di diabete, è stato descritto un quadro di iperostosi anchilosante dei ligamenti longitudinali anteriori della colonna vertebrale <sup>(4)</sup>. Dal 1954 è stata riconosciuta un'associazione tra diabete e spondilosi iperostotica, confermata dopo circa 20 anni <sup>(5)</sup>.

Nel diabete mellito, sia tipo 1 che 2, il coinvolgimento delle strutture articolari è molto più frequente di quanto osservato nella popolazione generale (*tabella I*) ed è correlato alla durata della malattia, ma non all'età o al sesso dei pazienti <sup>(6-8)</sup>.

Disordine muscolo-scheletrico	Pazienti con diabete	Pazienti senza diabete
<i>Capsulite adesiva</i>	11-30*	2-10
<i>Limited joint mobility</i>	8-50	0-26
<i>Morbo di Dupuytren</i>	20-63	13
<i>Sindrome del tunnel carpale</i>	11-16	125/10.000**
<i>Tenosinovite del flessore</i>	11	< 1
<i>Iperostosi idiopatica diffusa</i>	11-49%	1,6-13

\* %

\*\* Incidenza stimata in 5 anni

**Tabella 1.** Prevalenza delle principali alterazioni muscolo-scheletriche in pazienti con e senza diabete

Le alterazioni del connettivo sono alla base della maggior parte delle complicanze tardive del diabete e possono essere attribuite a modificazione della quantità e qualità delle macromolecole strutturali della matrice extracellulare<sup>(9-10)</sup>. Queste alterazioni coinvolgono la membrana basale dei vasi della retina, del muscolo cardiaco e dello scheletro, delle fibre muscolari (come nelle miocardiopatie<sup>(11)</sup>) e del sistema nervoso, la capsula del cristallino e la membrana basale trofoblastica della placenta, sia nel diabete gestazionale che nella gravidanza diabetica<sup>(12)</sup>.

Una delle maggiori difficoltà, nel tentativo di comprendere le manifestazioni muscolo-scheletriche del diabete, consiste nel fatto che spesso la nomenclatura è poco chiara o confusa. Particolarmente complessa è la

terminologia che descrive le anomalie delle estremità superiori: mano diabetica, sindrome spalla-mano diabetica, sindrome della mano rigida e ridotta mobilità articolare. Uno dei motivi di questa mancata chiarezza è che ci sono cambiamenti fisiopatologici comuni che si manifestano in grado variabile ed in varie componenti del tessuto connettivo. Inoltre, a causa della comune fisiopatologia si può frequentemente osservare nello stesso paziente la simultanea presenza di più di una condizione.

In questa monografia tratteremo le alterazioni che coinvolgono lo scheletro, le articolazioni ed i tessuti periarticolari. Tratteremo a parte l'osteoartrite diabetica (conosciuta anche come neuroartropatia), che porta allo sviluppo delle articolazioni di Charcot.

Per quanto attiene la maggiore prevalenza, gravità e morbilità, i pazienti soffrono in modo sproporzionato di tutti i comuni disturbi muscolo-scheletrici <sup>(13-14)</sup>.

L'etiopatogenesi è multifattoriale: le elevate concentrazioni di glucosio e di insulina presenti nei tessuti del soggetto diabetico influenzano molte delle cellule chiave e dei componenti della matrice dei tessuti connettivi <sup>(15)</sup>. Ad esempio le ROS (*reactive oxygen species*) sono aumentate nel diabete e certamente possono mediare il danno tissutale. I *cross-links* non enzimatici, noti come i prodotti della glicazione avanzata o AGEs (*advanced glycation end-products*), tendono ad accumularsi nelle proteine a lunga emivita dei tessuti connettivi e possono modificare sia la struttura della matrice

extracellulare, sia la funzione, così come la vitalità delle cellule <sup>(16-17)</sup>.

Il ruolo di altri meccanismi quali cambiamenti dell'aldoso-reduttasi e della via del polisorbitolo è meno ben caratterizzato nei tessuti connettivi, ma può contribuire al danno d'organo finale. Rimane aperto, inoltre, il quesito su come e se questi fattori giochino un ruolo nell'aumentare il rischio di infezione e nell'influire sulla rallentata guarigione delle ferite nei soggetti diabetici.

A tutto questo vanno aggiunte le condizioni extra-reumatologiche *sensu lato*, come la microangiopatia e la compromissione della sensibilità dolorifica, che forniscono un terreno predisponente.





## 2. Fisiopatologia

**A**nche se i cambiamenti nella fisiologia del tessuto connettivo nel diabete sono ben documentati, l'impatto clinico di queste alterazioni rimane scarsamente studiato. Infatti, se le correlazioni tra diabete e malattie osteoarticolari sono state segnalate per oltre un secolo, solo nelle ultime due o tre decadi si è iniziato a comprendere ed apprezzare il significato di queste associazioni.

I responsabili di queste modificazioni fisiopatologiche sono molteplici. Componenti chiave sono le importanti modificazioni vascolari e microvascolari. Queste determinano un deposito attivo di tessuto connettivale da parte dei miofibroblasti, come ad esempio la proliferazione di fibroblasti nelle capsuliti adesive e nelle capsuliti dell'anca.

È probabile che un difetto del microcircolo sia il comune denominatore nei pazienti con ridotta mobilità articolare. Può esservi un deposito localizzato di tessuto connettivale in eccesso nella guaina dei tendini flessori delle dita dei pazienti diabetici che provoca uno "scatto" doloroso. Questo è spesso associato ad un nodulo palpabile sul tendine flessore. Il termine "tenosinoviosclerosi" è stato utilizzato per descrivere queste modificazioni infiammatorie della guaina tendinea.

È interessante osservare come nel diabete si verificano frequentemente delle tendinopatie. La spalla e la mano sono coinvolte comunemente. Le tendinopatie dolorose, compresa la tendinite della spalla, la cheiropatia o alterata mobilità della mano, le rotture dei tendini e la capsulite adesiva interessano il 30-60% dei soggetti diabetici, causando una considerevole disabilità nei pazienti affetti.

I tendini dei soggetti diabetici presentano una maggiore rigidità e un maggiore spessore rispetto ai soggetti normali.

Sebbene gran parte degli studi si sia concentrato sulla valutazione degli arti superiori, uno studio recente ha dimostrato maggiore instabilità del tendine rotuleo del ginocchio in pazienti con artrosi e diabete, rispetto a quelli con sola artrosi <sup>(18)</sup>. Per esempio, una lunghezza ridotta e un maggior spessore del tendine di Achille possono predisporre allo sviluppo dell'artropatia di Charcot del piede, ad ulcerazioni ed alla successiva amputazione.

La tendinite della spalla rappresenta un problema particolare nei pazienti diabetici. La corretta diagnosi anatomica delle sindromi della spalla può essere molto impegnativa. Molte di queste sindromi rientrano nella categoria della tendinite della cuffia dei rotatori.

Un recente studio finlandese ha confermato che in questa nazione il diabete tipo 1 è un fattore di rischio significativo per le tendiniti della cuffia dei rotatori <sup>(19)</sup>.

La tenosinovite del flessore della mano è abba-

stanza comune nei pazienti diabetici con una prevalenza stimata intorno al 10-20% dei soggetti diabetici. È causata da un'eccessiva deposizione di tessuto connettivo fibroso sulla guaina tendinea. È interessante notare che il diabete e il suo controllo metabolico possono incidere anche sulla terapia.

Una rottura di un tendine può essere associata al diabete, che rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per la rottura del tendine in corso di terapia con antibiotici come i fluorochinolonici.



### 3. Sintomatologia generale

#### A. Soggettiva

I disturbi soggettivi che interessano le ossa, le articolazioni, i tendini ed i muscoli spesso includono una sintomatologia dolorosa. Nei pazienti con diabete è importante inquadrare questi disturbi in un quadro globale che comprenda tutto il paziente e non solo una determinata area corporea. Il motivo di questo approccio è che, come già accennato, il processo fisiopatologico è simile in tutto l'organismo. Ugualmente, è importante ricercare sintomi neuropatici come l'anestesia o il dolore. È opportuno indagare circa il tempo di latenza del dolore (ore, giorni, settimane...) e il tipo di dolore (traffittivo, lento, urente, con formicolio), se esso è costante o intermittente, se si irradia o sono presenti sintomi di tipo radicolare. L'intensità del dolore può essere misurata su una scala graduata 0-10 (*figura 1*), con 0 che corrisponde all'assenza di dolore e 10 al peggior dolore possibile.

I fattori di miglioramento ed esacerbanti sono di aiuto. Ad esempio, nel caso dell'artrite da microcristalli vi è spesso un abuso di alcol che precede un attacco acuto di gotta. Le complicanze muscolo-scheletriche del diabete si possono ulteriormente raggruppare per area corporea, tenendo conto che molte volte esse sono



pele alle estremità può essere indice di una malattia vascolare che coesista con problemi muscolo-scheletrici neuropatici. L'ipotrofia muscolare può essere evidente o larvata. È necessario sempre un esame neurologico accurato. L'ampiezza del movimento è importante per valutare, soprattutto per le spalle e le mani, se hanno una predisposizione alla contrattura. Il "segno della preghiera" (*figura 2*), che si ottiene invitando il paziente a premere i palmi nella maniera più energica possibile, è indicativo della presenza di contratture in flessione alle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali, caratteristiche della ridotta mobilità articolare.



**Figura 2.** "Segno della preghiera": incapacità di avvicinare le superfici palmari, indicativa di ridotta mobilità articolare.



## 4. Patologie specificamente o comunemente associate al diabete

### A. Capsulite adesiva della spalla o “spalla congelata”

Descritta per la prima volta nel 1934 <sup>(20)</sup>, la spalla congelata o capsulite adesiva della spalla è un problema comune, spesso disabilitante, che si manifesta con dolore diffuso alla spalla, associato ad una perdita di motilità in tutte le direzioni e patologia intra-articolare scarsa o assente <sup>(21-22)</sup>. Si ha una disfunzione della cuffia dei rotatori, con capsula articolare fibrotica, ispessita e aderente alla testa omerale, e conseguente riduzione del volume dell'articolazione gleno-omeroale. L'artroscopia conferma una marcata riduzione e perdita di adattamento dell'articolazione gleno-omeroale <sup>(23-26)</sup>. È stata dimostrata una aumentata captazione di Tc<sup>99m</sup> metilene difosfonato da parte del tessuto periarticolare, che indica la presenza di un processo infiammatorio <sup>(27)</sup>. Si osserva anche una demineralizzazione ossea.

La sua fisiopatologia sarebbe legata alla presenza di alcune citochine (TGF- $\beta$ , PDGF) presenti nel liquido sinoviale che avrebbero il ruolo di stimolare i fibroblasti e, quindi, la proliferazione del collagene e la conseguente fibrosi della capsula <sup>(28)</sup>. È stato ipotizzato anche che la rigidità della capsula sia associata ad una forte tensione del legamento coraco-omeroale sull'intervallo dei rotatori <sup>(29)</sup>.

In ogni modo, finora l'eziologia di questa affezione rimane incerta e questo è uno dei problemi che rende difficile una corretta e precoce diagnosi differenziale e, di conseguenza, una adeguata terapia <sup>(30)</sup>.

Sebbene i pazienti possano guarire spontaneamente in pochi anni, la prognosi è peggiore nei diabetici, la sindrome può ripresentarsi ed alcuni pazienti con una patologia grave possono diventare disabili <sup>(31)</sup>.

È una patologia di più frequente riscontro nell'arto non dominante, nelle donne e dopo i 40 anni di età <sup>(32)</sup>. Si manifesta con una progressiva perdita della motilità, anchilosi della spalla e atrofia del cingolo scapolo-omerale.

Un'associazione tra capsulite adesiva e diabete mellito è ben documentata <sup>(33)</sup>: la capsulite è stata riscontrata nell'11% di un gruppo di 800 soggetti diabetici, rispetto ad una prevalenza del 2.5% dei controlli. Inoltre, nella casistica di una clinica reumatologica <sup>(34)</sup>, è stata osservata una ridotta tolleranza al glucosio nel 28% dei pazienti con capsulite adesiva rispetto al 12% dei controlli, appaiati per età e sesso. È stato anche segnalato che i diabetici hanno un'incidenza di capsulite adesiva bilaterale otto volte maggiore rispetto ai controlli. Secondo quest'ultimo studio, i pazienti con capsulite adesiva e nessuna altra causa evidente, andrebbero pertanto studiati per una patologia diabetica soprattutto se la capsulite adesiva è bilaterale <sup>(35)</sup>. L'incidenza di capsulite adesiva risulta correlata alla durata del diabete e all'età del paziente <sup>(36-37)</sup>.

Clinicamente si possono suddividere 3 stadi:

- *I fase DOLOROSA o congelamento (freezing):* di non facile identificazione né per il paziente, che spesso non ritiene la sintomatologia - anche se molto fastidiosa - segnale di un problema importante, né per il medico che, nella ricerca di patologie più comuni, come una sindrome da attrito o una rottura della cuffia, allunga il tempo di valutazione, consentendo alla fibrosi di evolvere rapidamente. Questo è uno dei motivi che limitano i benefici in un precoce trattamento riabilitativo;
- *II fase di IRRIGIDIMENTO PROGRESSIVO (frozen):* è la fase più facilmente riconoscibile poiché la spalla è ormai bloccata, “congelata”;
- *III fase di RISOLUZIONE o scongelamento (thawing):* vi è la risoluzione spontanea pur senza trattamento aggressivo, anche se permane, nella maggior parte dei casi, una limitazione funzionale.

Il trattamento dei pazienti è volto ad incrementare l'ampiezza del movimento dell'articolazione bloccata. La precoce terapia fisica che comprende esercizi, calore ed ultrasuoni, può essere di aiuto. Una eventuale immobilizzazione può, invece, condurre ad una ulteriore limitazione del movimento.

Durante la terapia fisica è importante il trattamento del dolore che include l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), sia come analgesici che come anti-infiammatori. Sebbene non vi siano studi a lungo termine riguardanti l'uso intra-articolare di glu-

cocorticoidi in tale situazione, talora possono risultare utili nel ridurre il dolore ed aumentare la mobilità <sup>(38)</sup>. Questo trattamento può determinare un incremento della glicemia per 24-48 ore dopo l'iniezione e per tale motivo appare utile controllare i livelli glicemici e, se necessario, adeguare il trattamento normoglicemizzante.

Raramente possono essere necessarie mobilizzazioni della spalla in anestesia generale, al fine di incrementare l'ampiezza del movimento che talora, tuttavia, non sono in grado di determinare miglioramenti significativi <sup>(39)</sup>.

Nei casi gravi di capsulite adesiva, il paziente può non recuperare l'intera mobilità e diventare disabile.

## **B. Sindrome diabetica spalla-mano**

### *(reflex sympathetic dystrophy)*

La sindrome spalla-mano (SHS) <sup>(40)</sup> è caratterizzata da una capsulite adesiva della spalla associata a dolore intenso (localizzato o diffuso), edema, ipersensibilità alla palpazione, cute distrofica, allodinia, iperidrosi e instabilità vasomotoria della mano <sup>(41-42)</sup>. Sono stati descritti anche tremori, movimenti involontari o spasmi muscolari. Il coinvolgimento può essere mono o bilaterale. La sindrome spalla-mano può essere inclusa nell'entità clinica denominata *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) o sindrome dolorosa regionale cronica di tipo 1. Sotto questa definizione sono state raccolte una serie di condizioni cliniche, spesso molto

eterogenee, in precedenza classificate come sindrome distrofica simpatica riflessa, atrofia di Sudeck, algoneurodistrofia o algodistrofia. La sindrome causalgica, caratterizzata da un dolore bruciante ma conseguente ad una lesione nota di un ramo nervoso, viene classificata in questi nuovi criteri diagnostici nella CRPS di tipo 2. Queste sindromi sono caratterizzate da intenso dolore a distribuzione non metamERICA che risulta sproporzionato rispetto all'evento che lo ha scatenato e spesso anche ai segni obiettivi. La sintomatologia dolorosa si accompagna a gonfiore articolare o periarticolare <sup>(43)</sup> e soprattutto è associata ad alterazioni sensoriali (iperestesia, allodinia), vasomotorie (asimmetria di colorito cutaneo o di temperatura), motorie (tra cui tremori, disfonia o ipostenia), trofiche (cute, unghie, annessi piliferi) o della sudorazione. Nella sindrome spalla-mano vengono descritti tre stadi <sup>(44)</sup>. Durante la prima fase, che dura da tre a sei mesi, sono presenti dolore, ipersensibilità, gonfiore e alterazioni vasomotorie comprendenti variazioni della temperatura e colore. La seconda fase, che può anch'essa durare da tre a sei mesi, è caratterizzata da alterazioni trofiche della cute con cute lucida e perdita del naturale corrugamento. Lo stadio finale si presenta con atrofia della cute e del tessuto sottocutaneo, contratture tendinee e progressiva osteopenia, con perdita funzionale dell'arto <sup>(45)</sup>. Può esserci un miglioramento spontaneo, sebbene possa verificarsi anche una perdita permanente di funzione dell'arto colpito <sup>(46)</sup>. La più comune causa che predi-

sponde alla SHS e alla CRPS tipo 1 in genere è il trauma, avvenuto in media 6 mesi prima dell'esordio della sintomatologia <sup>(47)</sup>. Diabete, vasculopatia cerebrale, infarto del miocardio, toracotomia, ipertiroidismo, dislipidemia, farmaci (barbiturici, isoniazide, etionamide, cicloserina, tacrolimus, rapamicina) e precedente esposizione a iodio radioattivo, sono stati tutti associati all'insorgenza di questa sindrome <sup>(48-51)</sup>. In particolare il diabete è stato riscontrato in circa l'8% dei casi con SHS. Ma questa prevalenza potrebbe essere superiore, non essendo stati effettuati esami per determinare la presenza di ridotta tolleranza al glucosio nei pazienti con CRPS.

La sua fisiopatologia è ancora poco conosciuta. Varie sono le ipotesi patogenetiche che si sono susseguite nel tempo. È stato ipotizzato un meccanismo centrale che coinvolge la *substantia nigra* <sup>(52)</sup>, così come un meccanismo periferico con una disfunzione primaria delle sinapsi o una risposta alterata ai neurotrasmettitori <sup>(53)</sup>. Attualmente l'iperattività simpatica trova sempre meno consensi a favore, invece, di un processo infiammatorio "neurogenico" in cui differenti neuropeptidi (sostanza P, peptide correlato al gene della calcitonina, VIP) sono coinvolti <sup>(54)</sup>. Questi neuromediatori, nell'ambito di un'esagerata risposta flogistica regionale, verrebbero liberati in quantità eccessiva determinando da un lato le alterazioni della percezione dolorosa, dall'altro vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare. Non sono state evidenziate al-

terazioni istologiche del muscolo o del nervo, mentre è evidente una perdita ossea con riassorbimento prevalentemente trabecolare <sup>(55)</sup>. In particolare a livello dell'osso trabecolare sono stati evidenziati necrosi degli osteociti e ridotta mineralizzazione dovuta ad una riduzione del contenuto di idrossiapatite.

Nella SHS i rilievi radiologici includono caratteristicamente una osteopenia diffusa, con aspetto maculato o a chiazze. L'alterazione della permeabilità del microcircolo è alla base non solo dell'edema sottocutaneo, ma anche dell'edema midollare osseo che si esprime, soprattutto nelle prime fasi della malattia, proprio nell'osteopenia disomogenea. I risultati della mineralometria ossea mostrano una perdita che arriva fino ad un terzo della massa ossea <sup>(56-57)</sup>. La scintigrafia ossea trifasica rivela una captazione asimmetrica ed un aumentato flusso ematico e, in molti casi, sequestro nelle fasi 1 e 2. Le immagini della fase 3 sono caratterizzate da una aumentata captazione nei tessuti periarticolari. Una piccola percentuale di pazienti può mostrare una minore captazione alla scintigrafia ossea <sup>(58-59)</sup>. Un altro metodo diagnostico validato ma ormai superato è la termografia <sup>(60)</sup>. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ha permesso di identificare nelle medesime sedi ipercaptanti in scintigrafia, la presenza di edema midollare. L'edema midollare è caratterizzato da una riduzione dell'intensità di segnale nelle immagini acquisite (pesate) in T1 e in un aumento del segnale in quelle pesate in T2. Il riscontro di edema midollare non

è tuttavia patognomonico per la CRPS.

La scintigrafia ossea con bisfosfonati marcati con tecnezio rappresenta quindi a tutt'oggi la metodica con maggior sensibilità e specificità nella diagnosi anche nelle fasi precoci.

Vari sono i tipi di trattamento che sono stati proposti nella CRPS e nella SHS. Per pochissime di queste strategie sono disponibili tuttavia studi randomizzati e controllati che ne dimostrino la reale efficacia. Nonostante l'assenza di dati *evidence based medicine*, la quasi totalità degli autori concorda nel raccomandare un trattamento fisioterapico come primo approccio terapeutico soprattutto nelle fasi precoci della malattia. La fisioterapia andrebbe associata ad un trattamento con farmaci analgesici per lenire la sintomatologia dolorosa. Altre strategie terapeutiche che possono essere prese in considerazione sono il trattamento con glucocorticoidi sistemici <sup>(61)</sup> oppure il blocco simpatico. Il gabapentin risulta talora efficace <sup>(62)</sup>.

Nei diabetici il blocco del ganglio simpatico regionale (ganglio stellato), eseguito da un anestesista, con un agente anestetico a lunga azione, è il metodo di trattamento finora più utilizzato, poiché l'uso di glucocorticoidi sistemici determina modificazioni del controllo glicemico. Questo approccio, basato sull'iniziale ipotesi dell'iperattivazione del sistema simpatico, non ha tuttavia evidenziato, nei pochi studi randomizzati e controllati disponibili, un effetto positivo a lungo termine indipendentemente dalle metodiche impiegate

(mediche o chirurgiche), dalla sede in cui veniva eseguito il blocco simpatico e dai farmaci utilizzati. L'uso dei glucocorticoidi troverebbe un razionale nell'ipotesi di un'eziologia infiammatoria alla base della patologia. Tuttavia i dosaggi normalmente utilizzati (20-80 mg prednisone equivalenti a scalare) nella CRPS non sono indicati nei soggetti diabetici e non prevengono le recidive alla sospensione del trattamento stesso. Possono essere utilizzati anche gli steroidi intra-articolari, ma non vi sono studi controllati e l'esperienza di questa tecnica è limitata <sup>(63)</sup>.

Recentemente, nell'ambito del trattamento della SHS, ha sollevato interesse l'uso di alfa-bloccanti adrenergici e di altri farmaci vasoattivi, così come dei calcio-antagonisti. Un ruolo sempre maggiore, infine, sembrano avere la calcitonina <sup>(64)</sup> e i bifosfonati <sup>(65)</sup> per la loro attività antiosteoporotica e analgesica, anche se gli studi controllati sono pochi. La calcitonina possiede oltre ad un effetto analgesico, la capacità di ridurre la permeabilità capillare (contrastando l'edema locale) e un effetto anti-riassorbitivo <sup>(66)</sup>. Gli studi controllati contro placebo non hanno tuttavia dimostrato vantaggi significativi.

I bifosfonati rappresentano la classe di farmaci più promettenti in questa patologia. Il loro razionale d'impiego è legato da un lato all'effetto analgesico (con lo stesso meccanismo descritto per le metastasi ossee e per il morbo di Paget <sup>(67)</sup>), dall'altro alla dimostrazione che interferiscono positivamente sia sull'edema osseo

che sulla sintomatologia dolorosa delle spondiloartriti. Il meccanismo d'azione sarebbe mediato tra l'altro dall'inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite, dalla riduzione della citotossicità midollare e dalla riduzione della sintesi di alcuni mediatori locali pro-infiammatori. I bisfosfonati si concentrano nelle aree affette, come dimostrato dall'iper captazione in scintigrafia ossea in cui viene utilizzato un bisfosfonato come carrier del tecnezio<sup>99</sup>. È sulla base di queste premesse che negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi, alcuni in aperto altri randomizzati e controllati, che hanno dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati nella sindrome algodistrofica. In particolare sono disponibili dati per clodronato, pamidronato, alendronato e neridronato. L'alendronato è stato testato in uno studio randomizzato e controllato contro placebo al dosaggio di 40 mg/die per os per otto settimane e ha determinato un significativo miglioramento sia della sintomatologia dolorosa che del deficit funzionale. Pur essendo efficaci, le formulazioni orali a causa dello scarso assorbimento dei bisfosfonati (circa 1%) richiedono una somministrazione prolungata. È stato pertanto condotto uno studio randomizzato e controllato che ha utilizzato il neridronato per via endovenosa (100 mg per quattro infusioni) che è in via di pubblicazione. Questo stesso dosaggio in un precedente studio in aperto aveva dimostrato un'efficacia confrontabile a quella degli altri bisfosfonati.

### C. **Sindrome della mano rigida o della mano diabetica (DHS)**

Questa forma severa (DHS), denominata anche cheiroartropatia, contrattura diabetica o sindrome della mobilità articolare limitata, è stata descritta per la prima volta nei diabetici adulti <sup>(68)</sup> e, successivamente, anche in una popolazione diabetica in età pediatrica e di bassa statura <sup>(69)</sup>. È stata pubblicata una rassegna esauriente di questa sindrome <sup>(70)</sup>. La sindrome è stata poi descritta anche nei giovani diabetici tipo 1 di altezza normale e negli adulti diabetici tipo 1 e 2 <sup>(71-72)</sup>. Altri studi riportano la prevalenza della DHS che varia dall'8% al 53%, in media del 35% <sup>(73-79)</sup>, rispetto alla popolazione non diabetica (prevalenza 0-26%) <sup>(80)</sup>. È frequente nei pazienti diabetici tipo 1 e appare associata alla durata della malattia. L'insorgenza della DHS non risulterebbe correlata al sesso, al dosaggio del trattamento insulinico o alla qualità del controllo metabolico <sup>(81)</sup>.

Clinicamente l'evoluzione ha un andamento lento <sup>(82)</sup>; i pazienti lamentano rigidità, perdita di agilità, debolezza nelle mani, parestesia o bruciore localizzato alla mano. La cute delle mani è spessa, tesa e cerea. C'è evidenza di una tenosinovite ricorrente ed una diminuita escursione nel movimento delle piccole articolazioni delle mani, ma non atrofia muscolare. Talora interessa anche le grosse articolazioni (spalle, ginocchia, coxofemorali, gomiti e polsi) o la colonna. Il paziente può essere positivo alla posizione della preghiera, cioè quando gli si chiede di congiungere i palmi delle mani,

è incapace di tenere unite sia le dita che i palmi stessi a causa della contrazione del tendine flessore. La limitazione della flessione e dell'estensione si manifesta soprattutto nelle articolazioni interfalangee prossimali e metacarpo-falangee. Ne consegue una diminuita forza della presa. Possono essere presenti cute spessa e sclerodattilia. Non sono presenti il fenomeno di Raynaud, ulcerazioni digitali o altre manifestazioni sistemiche tipiche della sclerodermia o delle altre patologie autoimmunitarie.

Gli esami di laboratorio non sono dirimenti e le radiografie delle mani possono essere normali o mostrare una diffusa osteopenia; talora è stata segnalata la presenza di calcificazioni delle arterie della mano.

All'esame anatomico-patologico, una biopsia della cute ispessita rivela fibrosi del derma con aumentato deposito di collagene nel derma e perdita di ghiandole sebacee e altri annessi cutanei <sup>(83-84)</sup>.

È stata individuata una relazione tra DHS ed età del paziente, durata del diabete e presenza di retinopatia diabetica <sup>(85)</sup>. Generalmente la DHS è più comune nei diabetici di lunga durata che presentano microangiopatia. La presenza di DHS può indicare che il paziente è ad alto rischio di microangiopatia. Effettivamente è stato osservato che in pazienti diabetici da più di 15 anni la prevalenza di lesioni microvascolari era 3-4 volte più elevata nei soggetti con contrattura delle mani, rispetto a quelli senza contrattura <sup>(86-87)</sup>. La prevalenza è maggiore quando coesiste una neuropatia

tia <sup>(88-89)</sup>. Inoltre, nei pazienti con DHS è stata descritta una forma di pneumopatia restrittiva in cui le capacità polmonari, totale e vitale, sono ridotte <sup>(90)</sup>. Questi pazienti sono di solito asintomatici, ma possono incorrere in dispnea secondaria ad ipossemia. È probabile che, in alcuni casi, anomalie simili si verifichino nel tessuto connettivo della mano e del polmone.

La limitazione dell'escursione articolare deriva dalla sclerosi dermica e sottocutanea <sup>(91-92)</sup>. Inoltre, l'ispessimento fibroso delle guaine dei tendini flessori contribuisce alla perdita di mobilità.

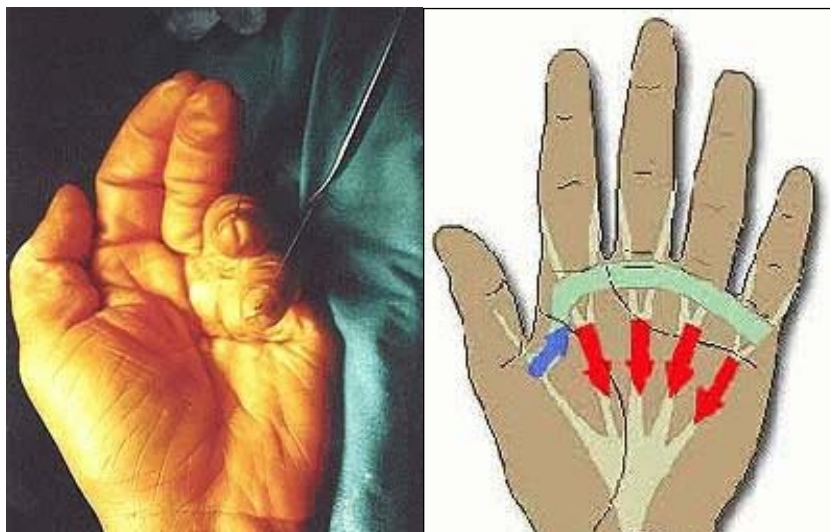
L'eziopatogenesi della DHS non è nota, ma probabilmente è multifattoriale. È stata riconosciuta una componente genetica o razziale, come dimostrato dalla estrema variabilità dell'incidenza della manifestazione clinica nelle diverse popolazioni (4.2% in Italia, 16% nei pazienti nigeriani e 45% nella popolazione canadese con diabete tipo 2) <sup>(93-94)</sup> ed è risultata associata ad una microangiopatia che determina una aumentata sintesi del collagene <sup>(95)</sup>. Altri studi hanno documentato un aumento dei *cross-link* del collagene, che determina una aumentata resistenza alla collagenasi e conseguente diminuzione del turnover <sup>(96-98)</sup>. È stata anche dimostrata l'aumentata glicosilazione non enzimatica del collagene, che potrebbe aumentare i *cross-link* intermolecolari <sup>(99-104)</sup>. Altri possibili fattori concausali sono l'aumentata idratazione del collagene e il rigonfiamento del tessuto connettivo attraverso la via dell'aldosoreduttasi <sup>(105)</sup>. Recentemente in questi pazienti è stata

riscontrata anche una riduzione del contenuto dermico di ialuronato <sup>(106)</sup>.

La terapia della sindrome della mano diabetica dovrebbe includere uno steccaggio dinamico e dovrebbe tendere ad aumentare l'escursione del movimento tramite esercizio <sup>(107)</sup>. Non è chiaro, in assenza di studi prospettici, se un aumento dell'esercizio possa prevenire l'insorgenza della limitata mobilità articolare o possa ripristinare la motilità articolare che è stata perduta. Aspirina o FANS possono essere d'aiuto nel tenere sotto controllo il dolore e la rigidità. Sono descritti casi clinici che indicano come un miglior controllo glicemico possa portare ad una diminuzione dello spessore cutaneo <sup>(108)</sup>. Infine, inibitori dell'aldoso reduttasi sono stati usati su base sperimentale e sono stati descritti alcuni pazienti con contratture che hanno mostrato una remissione dei sintomi della mano <sup>(109)</sup>.

#### **D. Sindrome da ispessimento cutaneo della mano**

La sindrome dell'ispessimento cutaneo diabetico comprende le complicazioni fibroso-proliferative della mano diabetica (ed in particolare la malattia, o meglio, la contrattura di Dupuytren [*figura 3*]), la tenosinovite sclerosante dei tendini flessori palmari, i cuscinetti o noduli di Garrod all'altezza delle articolazioni metacarpo-falangee (*figura 4*) e la sindrome del tunnel carpale <sup>(110)</sup>.

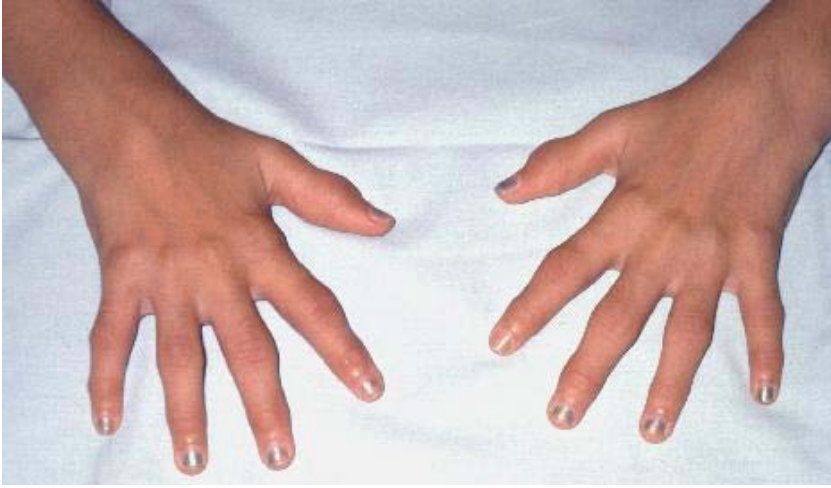


**Figura 3.** Contrattura di Dupuytren

La **contrattura di Dupuytren** è caratterizzata da una sclerosi dell'aponevrosi palmare e venne descritta per la prima volta nel 1831 (*figura 5*).

La sua prevalenza nella popolazione generale è molto variabile, a seconda dell'inclusione o meno di alcune forme incomplete. È nettamente più frequente nel sesso maschile rispetto a quello femminile, con un rapporto 8-9:1 <sup>(111)</sup>; ma questa predominanza scompare in presenza di diabete <sup>(112)</sup>.

L'esordio è generalmente fra i 30 ed i 50 anni e la sua incidenza aumenta con l'incremento dell'età <sup>(113)</sup>. Anche se la causa non è conosciuta, la sindrome si manifesta in varie condizioni, non solo in corso di diabete, a forte predisposizione genetica.



**Figura 4.** Cuscinetti metacarpo-falangei di Garrod

Si contraddistingue per la formazione di alcuni cuscinetti fibrosi a livello delle falangi dell'arto superiore, esito di una fibromatosi dell'aponevrosi palmare, a cui può associarsi una fibromatosi dell'aponevrosi plantare (malattia di Ladderhose) o la fibrosi peniena (*induratio penis plastica* o malattia di La Peyronie) <sup>(114-115)</sup>. Tutte queste affezioni depongono per una diatesi sclerogena, legata ad una fibromatosi con iperplasia del tessuto connettivo. È stata anche descritta la presenza di fibroblasti modificati (miofibroblasti) che sono simili a cellule muscolari lisce e hanno capacità contrattile all'interno dei noduli tendinei <sup>(116-117)</sup>.

Anche se talvolta nell'anamnesi è documentabile un trauma unico e violento, è nettamente più rilevante il ruolo dei microtraumatismi, caratteristici di alcune professioni od attività, e di altre situazioni specifiche in cui la contrattura di Dupuytren avrebbe

una frequenza caratteristicamente più elevata <sup>(118)</sup>. Tra queste, il diabete mellito è appunto una delle condizioni predisponenti. In questa patologia la prevalenza è infatti compresa tra il 20 ed il 63%, a fronte del 13% riscontrato nella popolazione non diabetica. Inoltre è stato dimostrato che dal 21 al 63% dei pazienti diabetici presenta contratture, rispetto al 5-22% della popo-

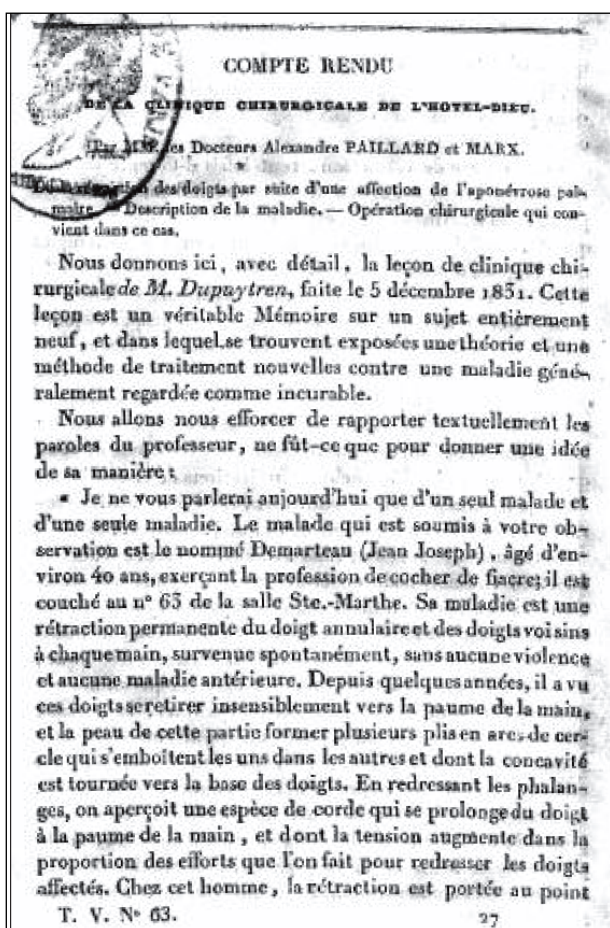
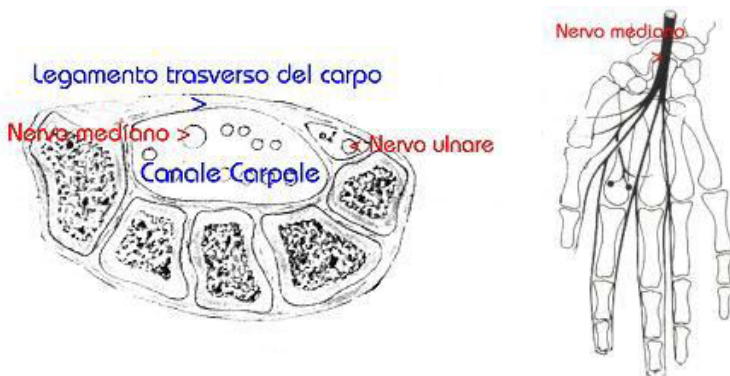


Figura 5. Descrizione originale della malattia di Dupuytren (Parigi. Hôtel Dieu, 5 dicembre 1851)

lazione generale <sup>(119-120)</sup>. Oltre al fatto che più del 50% dei soggetti diabetici sviluppa tale complicanza, è stato osservato che la sua incidenza aumenta con la durata del diabete e che un'alta percentuale di pazienti (il 16% dei diabetici adulti) presenta questa alterazione al momento della diagnosi di diabete <sup>(121)</sup>.

È stato suggerito che, in casi molto più rari, questa contrattura possa comparire per effetto di un'affezione nervosa, ad esempio una neuropatia del nervo ulnare (*figura 6*), oppure per un'affezione erpetica degli arti superiori o ancora in seguito a lesioni del midollo cervico-dorsale, come nellairingomelia od in alcune compressioni midollari. Infine, essa è anche riscontrabile nei pazienti con morbo di Parkinson od epilessia.

Nel corso della malattia le dita tendono a retrarsi, con flessione passiva delle falangi e, successivamente, con comparsa di complicazioni osteoarticolari. La diagnosi è clinica e pertanto l'esame istologico dell'aponevrosi palmare affetta non è in genere di alcuna utilità.



**Figura 6.** Anatomia del nervo ulnare

La retrazione dell'aponevrosi palmare si manifesta generalmente senza dolore. All'inizio compaiono uno o più noduli duri del palmo della mano, soprattutto in corrispondenza del 4° e 5° dito. I noduli sono di consistenza fibrosa, di forma ovalare, scarsamente delimitabili. Possono sporgere sulla superficie cutanea oppure indurre retrazione della stessa. Per un certo tempo sono mobili per poi diventare aderenti, fase che precede la retrazione con la quale i noduli, ingrandendosi, formano dei corpi longitudinali ricoperti da cute striata con le aderenze sottostanti <sup>(122)</sup>.

Nelle forme più severe, la retrazione porta progressivamente le dita a flettersi completamente sul palmo della mano, con interessamento di tutte le dita, ad eccezione del pollice, che però talora può essere colpito.

Le alterazioni della contrattura di Dupuytren vengono suddivise in 4 gradi:

- *1° grado*: noduli palmari senza retrazione delle dita;
- *2° grado*: flessione iniziale, fino a formare un angolo retto;
- *3° grado*: flessione marcata di tutte le falangi ad angolatura pari o maggiore di 90°;
- *4° grado*: iperestensione della terza falange sulla seconda, anch'essa piegata ad angolo retto od anche maggiormente della prima.

Le lesioni aponevrotiche possono essere, anch'esse, classificate in quattro stadi:

- I: 10-45°
- II: 45-90°
- III: 90-135°
- IV: >135°

In tutti i casi non si accompagna a sintomatologia algica.

In particolare, è stato riportato che le varie manifestazioni di ispessimento cutaneo sono apparentemente comuni nei pazienti di tipo 1 (22-40% dei pazienti adulti e 51% dei pazienti in età pediatrica), molti dei quali presentano contratture e limitazioni della mobilità articolare a causa di queste situazioni <sup>(123-124)</sup>.

La prevalenza riportata per il diabete di tipo 2 varia dal 4 al 70% <sup>(125)</sup>. La cute ispessita del diabetico può essere distinta da altre forme di ispessimento cutaneo non diabetico, come la sclerosi sistemica progressiva, sia istologicamente che ultrastrutturalmente. La cute diabetica ispessita presenta un'epidermide normale e un ispessimento del derma con un collagene ialinizzato e disorganizzato che si estende fino al grasso sottocutaneo. Spesso si riscontrano piccoli depositi di mucopolisaccaridi acidi nel derma papillare. Alla microscopia elettronica, la cute diabetica ispessita presenta una prevalenza di grosse (maggiore di 60 nm di diametro) fibre collagene densamente stipate, distribuite diversamente che nelle forme di sclerodermia. L'accumulo nella cute diabetica di grosse fibre collagene può essere

spiegato dai noti effetti dell'iperglicemia sul metabolismo del collagene <sup>(126)</sup>.

Nelle forme più gravi, che necessitano dell'intervento chirurgico, è stato riscontrato un elevato contenuto di acqua, collagene e condroitinsolfato, parallelamente ad un'aumentata proporzione di collagene solubile e di legami crociati riducibili, che stanno ad indicare la sintesi di nuovo collagene. Queste lesioni mostrano anche aumentate quantità di collagene tipo III ed un aumento dell'idrossilazione e della glicosilazione dei legami crociati riducibili, che caratterizzano il tessuto di granulazione e cicatriziale <sup>(127)</sup>.

Molti diabetici con cute ispessita sono asintomatici e non richiedono alcun trattamento, se non la ricerca di un maggior controllo dei valori glicemici ed esercizi di mobilizzazione delle dita in estensione. I rigonfiamenti delle articolazioni metacarpo-falangee possono essere trattati con azoto liquido e la contrattura di Dupuytren con un intervento chirurgico <sup>(128)</sup>. Anche in questi casi però, prima dell'intervento chirurgico, riservato alle forme più gravi, il trattamento di scelta è quello conservativo: maggior controllo dei valori glicemici ed esercizi di mobilizzazione delle dita in estensione <sup>(129)</sup>. In passato sono stati proposti trattamenti farmacologici o fisici, che sono stati abbandonati per la loro tossicità, come nel caso dei citolitici, o per la loro inefficacia, come nel caso dei protocolli di fisioterapia, della vitamina E e dei cortisonici per uso topico, utilizzati per ottenere un'atrofia dei tessuti.

Un trattamento preliminare alla terapia chirurgica di fasciotomia subtotale può essere la fasciotomia percutanea proposta da Debeyre nel 1958 e successivamente modificata da Lermusiaux: in anestesia locale perinodulare il nodulo cutaneo e l'ispessimento tissutale circostante vengono sezionati con un ago, quindi il dito viene passivamente esteso dal chirurgo ed il dito mantenuto in sede da uno *split* per alcuni giorni. Tale trattamento in mani esperte non è in genere seguito da complicanze <sup>(130)</sup>, anche se la percentuale di recidive a 5 anni è comunque elevata (50%), ma è confrontabile con quanto osservato dopo intervento chirurgico. Tuttavia, è possibile ripetere questo tipo di aponevrectomia senza particolari problemi, data la sua scarsa invasività. Ovviamente, nei casi più avanzati oppure dopo inefficacia dell'aponevrectomia, trova indicazione il ricorso alla chirurgia.

La **sindrome del tunnel carpale** è una comune forma di neuropatia da compressione del nervo mediano all'interno del tunnel carpale del polso, associato a molte condizioni tra cui il diabete. Nella popolazione diabetica è presente con una incidenza compresa tra l'11% ed il 21% <sup>(131-135)</sup>. Si manifesta con parestesie del pollice, indice e medio, accompagnate da dolore, che è in genere più grave durante la notte e che si allevia con lo scuotimento delle mani (*figura 7*).

È stato ipotizzato un ruolo del diabete nello sviluppo o nella gravità di questa sindrome <sup>(136)</sup>. Il dia-



**Figura 7.** Anatomia del nervo mediano

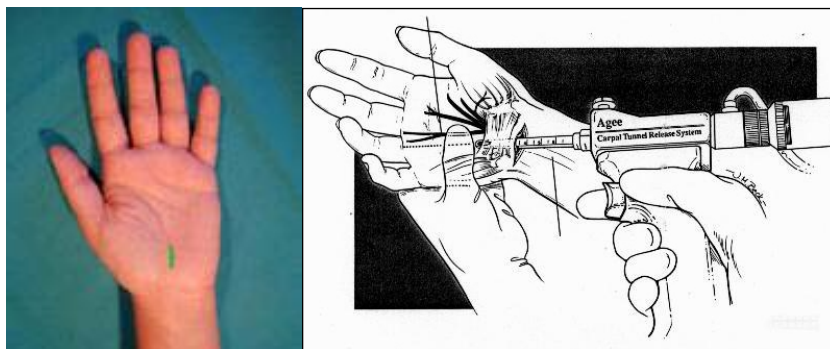
bete, specie se associato all'obesità, può indurre alterazioni strutturali del tendine e produrre anomalie metaboliche che provocano la proliferazione o la fibrosi del tessuto connettivo circostante il nervo <sup>(137)</sup>. La sindrome del tunnel carpale potrebbe rappresentare quindi una manifestazione della neuropatia diabetica, con ridotta velocità della conduzione sia a carico del nervo mediano che dell'ulnare <sup>(138)</sup> o una disfunzione mioneurale <sup>(139)</sup> con la presenza dell'atrofia dei muscoli intrinseco ed ipotenar, oltre che della tipica atrofia del muscolo tenar. Le contratture interessano ugualmente le articolazioni metacarpofalangee ed interfalangee

prossimali di tutte le dita. È stato evidenziato come le contratture delle dita in flessione siano collegate ad un grado aumentato di neuropatia; infatti, in questi casi vi è un'atrofia muscolare più severa. Per questo non è chiaro se le contratture digitali contribuiscano alla neuropatia o ne siano il risultato.

In due studi recenti, i ricercatori hanno cercato di quantificare vari fattori di rischio, nella speranza di una migliore comprensione dell'eziologia di questa patologia.

È stato applicato un approccio caso-controllo per individuare significativi fattori di rischio per questa alterazione. Oltre alla frattura di polso, all'artrite reumatoide, all'artrosi ed all'obesità, è stato evidenziato un aumento del rischio nel 50% dei soggetti diabetici. Inoltre, è stato rilevato un aumentato rischio nei pazienti che assumono farmaci specifici per il diabete, quali l'insulina e le sulfaniluree, ma non la metformina<sup>(140)</sup>. Allo stesso modo è stata valutata la prevalenza di condizioni specifiche in pazienti con tunnel carpale, dimostrando in questi pazienti una maggiore prevalenza di diabete, ipotiroidismo ed artrite reumatoide<sup>(141-142)</sup>.

Vi sono alcune evidenze che suggeriscono come un deficit di vitamina B<sub>6</sub> possa avere un ruolo nella neuropatia; tuttavia, il trattamento integrativo con questa vitamina è stato fallimentare. Nei casi non gravi è utile l'uso di analgesici o iniezioni locali di steroidi. Nei casi avanzati, il trattamento è rappresentato dallo sbrigliamento chirurgico del tunnel carpale (*figura 8*);



**Figura 8.** Sbrigliamento chirurgico del tunnel carpale: incisione cutanea per l'intervento tradizionale e schema dell'intervento in endoscopia

in questa circostanza bisogna essere sicuri che l'intrappolamento non sia simulato da una neuropatia diabetica o da un altro tipo di neuropatia.

### **E. Tenosinovite dei flessori (dito a scatto o tenovaginite stenosante o dita a grilletto)**

La sua patogenesi non è del tutto chiara, ma si ipotizza che la normale funzione lubrificante e protettiva della guaina tendinea venga alterata da una proliferazione fibrosa localizzata, secondaria ad una attivazione del *transforming growth factor* (TGF) indotta dall'iperglicemia, cui consegue maggior attrito allo scorrimento del tendine e comparsa di un processo infiammatorio (nodulo), localizzato ma ad azione stenosante <sup>(143)</sup>. Può essere a carattere congenito o ereditario nei bambini, coinvolgendo in questo caso solamente il pollice. Negli adulti si osserva una marcata predominanza nelle donne, una predilezione per la mano destra ed un coinvolgimento preferenziale per pollice, medio ed anulare <sup>(144)</sup>.

La sua prevalenza è di circa l'11% nella popolazione diabetica ed è correlata alla durata della malattia ma non all'età; nella restante popolazione è in genere inferiore all'1% <sup>(145)</sup>. È anche più frequente nei pazienti con solo ridotta tolleranza al glucosio tanto da poter essere considerato, secondo alcuni, un indice indiretto di alterazione del metabolismo glucidico <sup>(146-147)</sup>.

Talvolta è possibile, all'auscultazione o alla palpazione, apprezzare un crepitio durante i movimenti; il blocco in flessione o in estensione avviene quando il nodulo si incunea prossimalmente o distalmente al segmento di guaina tendinea ispessito <sup>(148)</sup>.

Anche se la tenosinovite coinvolge spesso più dita, il trattamento di scelta è senza dubbio l'infiltrazione steroidea della guaina del tendine. Purché la tecnica di esecuzione sia corretta, i pazienti diabetici non sono soggetti a maggiori complicanze (infezioni o rotture tendinee) rispetto alla popolazione non diabetica <sup>(149)</sup>. La risposta alla terapia infiltrativa è buona (efficacia compresa tra il 68 e l'88% dei pazienti con prevalenza per i diabetici tipo 2 rispetto ai tipi 1), anche se inferiore alla popolazione non diabetica ed è gravata da una modesta percentuale di recidive, con efficace risposta ad una seconda o terza infiltrazione <sup>(150-151)</sup>. Il tipo di steroide non sembra influenzare la frequenza delle recidive, anche se il metilprednisolone appare meno efficace del triamcinolone acetone. Quest'ultimo, tuttavia, può determinare la comparsa di atrofia cutanea e/o ipopigmentazione nell'area dell'iniezione.

Non è riportata la comparsa di complicanze severe nei pazienti infiltrati, ma è necessario porre attenzione ad un peggior controllo glicemico che permane anche per diversi giorni dopo l'infiltrazione.

La terapia chirurgica appare come un trattamento di seconda scelta per la possibile comparsa di complicanze come la persistenza di dolore nella sede della ferita chirurgica, dolore in corrispondenza della cicatrice che assume a volte aspetto cheloide, contrattura in flessione di una o più dita <sup>(152)</sup>.

## **F. Malattia articolare neuropatica (malattia articolare di Charcot)**

Il piede diabetico di Charcot è una neuroartropatia dell'arto inferiore che può colpire il paziente diabetico e che rappresenta una delle più severe ed invalidanti complicanze delle neuropatie diabetiche <sup>(153-154)</sup>. Questo per alcune caratteristiche cliniche della malattia, in particolare l'inizio subdolo ed insidioso, con scarsa sintomatologia algica, che si accompagna a lesioni anatomopatologiche distruttive di entità e gravità tali da poter portare a distruzioni ossee del piede talmente estese da fare rischiare al paziente l'amputazione. Purtroppo la difficoltà di una diagnosi precoce di tale forma patologica fa sì che spesso ci si renda conto della reale gravità quando ormai è troppo tardi per intervenire efficacemente in modo conservativo, per cui il rischio di amputazione diventa elevatissimo.

Per questi motivi è stato sottolineato da Sanders

e Fryberg come “il piede di Charcot rappresenta una formidabile sfida diagnostica e terapeutica per tutti gli operatori sanitari”.

Questa malattia fa parte di un ampio gruppo delle osteoartropatie nervose di Charcot che costituiscono una sorta di transizione verso le artropatie ulcero-mutilanti <sup>(155)</sup>.

Il diabete mellito è una delle cause principali di articolazioni di Charcot. È poco compresa e spesso trascurata, mentre rappresenta una sfida diagnostica e di trattamento per tutto il team diabetologico. La probabilità di successo del trattamento è direttamente collegata alla completa conoscenza dei meccanismi patogenetici, della storia naturale e dei quadri anatomici della osteoartropatia neuropatica. L'individuazione dei soggetti ad alto rischio facilita la tempestiva utilizzazione di strategie di cura dirette alla prevenzione e alla minimizzazione della deformità del piede, dell'instabilità delle articolazioni, delle ulcerazioni, dell'invalidità e dell'intervento chirurgico.

La diagnosi precoce ed il tempestivo trattamento possono avere spesso risultati molto soddisfacenti. La chiave del trattamento è la prevenzione, evitando gli ulteriori traumi finché l'osso ed i tessuti molli non risanino. Lo scopo del trattamento dovrebbe essere quello di ottenere la stabilità del piede e di evitare una eccessiva pressione delle prominenze ossee sulla cute.

Da quando è stata evidenziata, nel 1936, un collegamento con il diabete, il numero degli studi casistici è

cresciuto costantemente e questo riflette la gravità delle alterazioni, nonché una accresciuta capacità di diagnosi delle articolazioni di Charcot <sup>(156-158)</sup>.

Charcot descrisse le sue osservazioni su un'improvvisa e inaspettata artropatia che spesso iniziava senza una causa apparente; dolori lancinanti agli arti spesso precedevano il disturbo articolare. Descrisse un improvviso inizio di una tumefazione diffusa dell'arto con rapida comparsa di alterazioni sulle superfici articolari. Nel giro di pochi giorni si manifestavano dei crepitii nell'articolazione che precedevano normalmente la scoordinazione motoria caratteristica della tabe. Ne dedusse che queste artropatie non derivavano soltanto dalla distensione dei legamenti e delle capsule delle articolazioni o dalla goffa andatura dei pazienti. "Anatomicamente, l'enorme logoramento mostrato dall'epifisi ossea, la notevole rilassatezza dei legamenti delle articolazioni e il frequente manifestarsi di lussazioni sembrano distinguere queste artropatie dalle classiche osteoartriti" <sup>(159)</sup>. Charcot argomentava, anche, che "dietro alla malattia dell'articolazione c'era una malattia molto più importante, che in realtà prevaleva". Questo argomento si applica perfettamente al diabete mellito con la sua influenza neuropatica ed i suoi effetti devastanti sulle ossa e sulle articolazioni del piede e della caviglia.

Nella letteratura degli scorsi decenni sono apparse diverse descrizioni del decorso delle alterazioni ossee e articolari associate con le artropatie neuropatiche.

I termini atrofico, distruttivo ed iperemico sono stati usati per descrivere i quadri radiografici acuti o precoci. Iperetrofico, ripartivo, proliferativo, sclerotico e quiescente sono tutti termini utilizzati per descrivere le manifestazioni croniche o tardive <sup>(160-162)</sup>. Queste osservazioni sono basate su osservazioni cliniche, radiologiche e istologiche, così come sul carattere di cronicità della malattia.

Sono numerosi i fattori che sembrano alla base dello sviluppo della distruzione ossea ed articolare nei pazienti diabetici. Le determinanti più rilevanti sembrano essere la neuropatia periferica con perdita della sensibilità protettiva, lo stress meccanico, il piede equino, la neuropatia autonoma con aumento dell'afflusso ematico all'osso, nonché i traumi. L'osteopatia diabetica, inoltre, può essere causata da fattori metabolici, nefropatie, trapianti del rene, osteoporosi secondaria all'uso di corticosteroidi, diminuzione dell'attività di crescita della cartilagine e, forse, dalla glicosilazione non enzimatica delle proteine dell'osso e dei tessuti extra-articolari. Ma finora non sono ben chiari i meccanismi patogenetici.

Dal punto di vista epidemiologico i dati riscontrabili in letteratura sono scarsi e molto variabili; vanno da un minimo di 0.08 al 7.5% di tali complicanze <sup>(163-164)</sup>. Tali enormi differenze, riscontrate da varie indagini, fanno supporre che molti casi di neuroartropatia di Charcot non vengano indagati o non siano diagnosticati <sup>(165)</sup>.

Dal punto di vista patogenetico la lesione non è

ancora ben chiarito e, se numerosi fattori sembrano contribuire al quadro di distribuzione ossea ed articolare, i fattori neurovascolari sembrano prevalere <sup>(166)</sup>. Sono stati descritti due meccanismi per lo sviluppo del riassorbimento osseo (osteolisi); il primo è mediato dall'aumento dell'afflusso ematico all'osso, mentre l'altro avviene tramite l'attività osteoclastica <sup>(167)</sup>. Un processo infettivo può causare un aumento di afflusso sanguigno all'osso attraverso il tessuto di granulazione, come accade spesso nel caso dell'ulcera da mal perforante.

È stata evidenziata la frequente concomitanza di una neuropatia diabetica in tali pazienti sia perché è stata riscontrata in essi una  $PO_2$  venosa media significativamente più alta rispetto ai controlli. Questo dato ha spinto ad ipotizzare che l'aumento dell'ossigenazione venosa, secondaria all'apertura di shunt artero-venosi, sia importante nella patogenesi <sup>(168)</sup>.

L'artropatia di Charcot può colpire l'avampiede (localizzazione più frequente), il mesopiede (la seconda in ordine di frequenza) ed il retro piede (più rara).

Tra tali localizzazioni quella che colpisce il mesopiede (dal 15 al 43% dei casi) <sup>(169-170)</sup> è quella più pericolosa, perché, progredendo, altera l'arco del piede, con possibile cedimento della volta.

Le alterazioni dell'osso che risultano dall'esame radiografico sono generalmente aspecifiche. Quello che in un primo momento appare essere una distruzione osteomielitica dell'osso può non essere causata

dalla diretta espansione dell'infezione all'osso ma, viceversa, può rappresentare una osteolisi secondaria ad aumento dell'afflusso sanguigno periferico, iperemia infiammatoria, tessuto di granulazione o infezione dei tessuti molli.

Il riassorbimento osseo e la deformabilità articolare, soprattutto delle articolazioni metatarso-falangee, possono essere fortemente esaltate dalla presenza di ulcera trofica e di infezione <sup>(171)</sup>. Il dilemma diagnostico in questi casi consiste nello stabilire quale delle due affezioni sia insorta per prima, se l'osteopatia o l'infezione.

Come si può rilevare dall'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, la malattia colpisce individui anziani (65-70 anni) affetti da diabete mellito da almeno 10-15 anni, generalmente mal compensati e affetti da neuropatia diabetica più o meno grave, che si accompagna spesso ad altre complicanze diabetiche, come retinopatia o nefropatia.

Anche se molte e diverse sono state le classificazioni proposte per tipizzare le fasi della malattia, sembra che si possa ridurre l'evoluzione clinico-radiologica di questa patologia a tre fasi ben individuabili.

La prima fase o fase acuta, spesso non riconosciuta, è caratterizzata da dolori al piede, non gravi e ad insorgenza subdola e lenta, che si accompagna a tumefazione e rossore (*figura 9*).

Il quadro radiologico standard è generalmente negativo e solo indagini RMN sofisticate e delicate



**Figura 9.** Quadri acuti di piede di Charcot: edema ed arrossamento

pongono in evidenza un edema midollare intraspongioso, che si accompagna, in una fase più avanzata, ad una lesione osteocondrale dell'osso.

Questa fase è difficile da diagnosticare, soprattutto per il lieve quadro clinico che si accompagna ad un quadro radiologico standard negativo.

Come detto, solo la RMN è in grado di evidenziare la gravità del problema. Questo è tanto più temibile perché tale fase è l'unica che permetta, intervenendo con terapia appropriata, di evitare le gravi complicanze delle fasi successive.

La seconda fase è caratterizzata dalla remissione della flogosi, che si accompagna a lesioni e deformità ossee più o meno gravi. Queste deformità sono dovute sia a fratture ossee sia ad instabilità dei rapporti articolari, secondaria alle gravi lesioni distruttive dei legamenti che si sono manifestate nella prima fase logistica. In tale fase le lesioni possono essere talmente gravi, con comparsa di ulcerazioni e flogosi secondarie osteomielitiche, da pregiudicare gravemente la morfologia e la funzionalità del piede al punto che può anche

essere presa in considerazione la necessità di una amputazione.

Tipica di questa fase è la deformità “a dondolo” che può instaurarsi quando il processo abbia interessato il mesopiede (la seconda localizzazione in ordine di frequenza) ed abbia portato ad un collasso della volta plantare che passa dalla forma concava a quella convessa, con possibilità di comparsa di lesioni ulcerative plantari, in corrispondenza delle protrusioni ossee (*figura 10*).

Nella terza fase, detta del rimodellamento, il processo flogistico e distruttivo è spento, l'organismo rea-



**Figura 10.** Quadri cronici di piede di Charcot evoluti in gravi deformità

gisce con la riparazione finale e definitiva delle fratture al fine di ripristinare la stabilità del piede, indipendentemente dal grado di deformità. Se tale fisiologica reazione riparatrice dell'organismo avverrà con minime o tollerabili lesioni deformative del piede si avrà una guarigione *ad integrum* o discreta, mentre se tale processo riparativo avverrà dopo gravissime lesioni morfologiche e strutturali, la funzionalità del piede resterà irrimediabilmente compromessa (*figura 11*).

Risulta, quindi, chiara la necessità di intervenire con una terapia molto precocemente, prima della comparsa di gravi distruzioni e deformazioni, per poter permettere di avere un piede validamente o sufficien-



**Figura 11.** La malattia articolare di Charcot

temente funzionale durante la deambulazione. Da qui deriva che è assolutamente necessaria ed insostituibile una precoce ed efficace terapia del piede di Charcot.

La terapia può essere sia medica che ortopedico-chirurgica. Prima di affrontare qualsivoglia terapia, bisogna assicurarsi che il diabete sia ben equilibrato dal punto di vista metabolico. Nell'affrontare la terapia del piede vera e propria, bisogna constatare che i mezzi suggeriti dalla letteratura sono limitati e poco efficaci. Infatti, i FANS procurano un effetto analgesico temporaneo e limitato e gli antibiotici non agiscono se non nelle complicanze osteomielitiche.

Sono stati fatti alcuni tentativi mediante l'impiego dei bifosfonati, specie nella fase acuta <sup>(172)</sup>, dei campi magnetici pulsanti (CEMP) come stimolatori dei processi di riparazione dell'osso e degli ultrasuoni <sup>(173-174)</sup>. Anche l'ossigenoterapia iperbarica è stata impiegata nella fase acuta, nel tentativo di migliorare la situazione mediante l'azione anti-edemigena e di miglioramento del microcircolo <sup>(175)</sup>. Al momento attuale tutti questi interventi medici non sempre si sono dimostrati efficaci.

Altro si deve dire della terapia ortopedica mediante l'uso precoce e corretto di apparecchi gessati o di tutori di scarico che evitino l'instaurarsi di gravi deformità e di cedimenti delle strutture ossee. Viene, infatti, suggerito che l'unico trattamento da applicare è l'immobilizzazione dell'arto interessato con uno stiviletto rigido, in gesso o in fibra di vetro, per un periodo

non inferiore a 90-180 giorni <sup>(176)</sup>. Durante tale periodo di ingessatura, il paziente deve anche assolutamente evitare il carico. Questo rappresenterebbe l'unica terapia efficace di cui il medico dispone per evitare le gravi deformazioni strutturali che la malattia provoca ed evitare che quando subentra fisiologicamente il periodo di rimodellamento (o di guarigione) si instaurino gravi deformazioni <sup>(177)</sup>.

Purtroppo l'uso di tale efficace forma di terapia è ostacolata da alcuni gravi problemi. Il primo deriva dalla necessità di una diagnosi precoce, dato che il tutore di scarico deve essere applicato il prima possibile, prima dell'instaurarsi dei processi di cedimento delle strutture del piede. Tale precocità della diagnosi è molto difficile per la mancanza di sicuri accertamenti strumentali, se si esclude la RMN, che però spesso viene praticata troppo tardivamente. Per tale difficoltà diagnostica e per la necessità di instaurare subito una adeguata terapia di scarico, ogni paziente che ponga tale dubbio diagnostico deve essere considerato come affetto da malattia di Charcot e posto in trattamento protettivo. Il secondo deriva dalla scarsa accettazione di tale terapia da parte del paziente. Infatti, spesso sono anziani, con contemporanee complicanze vascolari che, anche per la scarsità del dolore, sottovalutano la gravità del quadro. Inoltre, poiché l'arto sano viene sottoposto ad un eccesso di carico, durante tale periodo di scarico dell'arto malato, vi è anche la possibilità che il processo si instauri anche nell'arto controlaterale.

Per questo motivo viene talora raccomandata l'immobilizzazione preventiva anche dell'arto sano a scopo profilattico <sup>(178)</sup>. Di conseguenza, vi è chi considera che tale forma di terapia, teoricamente ineccepibile come unica valida, sia in pratica poco attuabile e discutibile da un punto di vista geriatrico. Se consideriamo che la migliore forma di terapia per favorire un fisiologico invecchiamento dell'organismo sia il movimento, lascia perplessi l'idea di immobilizzare o quasi una persona anziana per un periodo molto prolungato.

Per questo motivo possiamo affermare che ad oggi non vi è una forma di terapia ugualmente valida e ben accettata dal paziente, in grado di pilotare un piede di Charcot verso una guarigione fisiologica, evitando le conseguenze descritte <sup>(179-180)</sup>.

Una speranza deriva dalla recente ipotesi che coinvolge nello sviluppo del piede di Charcot altri fattori, come ad esempio la genetica <sup>(181)</sup>. È stato, infatti, evidenziato come un particolare assetto genetico dell'osteoprotegerina, il gene che regola il rimodellamento osseo sembra essere protettivo contro la comparsa di questa alterazione del piede. In queste indagini è stato evidenziato come un particolare assetto genetico per il gene dell'osteoprotegerina, caratterizzato dalla doppia omozigosi CC/TT, risulta fortemente protettivo contro la comparsa di questa complicanza diabetica. Questa scoperta potrebbe avere importanti ripercussioni anche nella pratica clinica, sia in ambito preventivo-diagnostico, poiché potrebbe individuare tra i soggetti

affetti da neuropatia diabetica quelli a maggior rischio di sviluppare il piede di Charcot, che per la terapia, in quanto esistono anticorpi monoclonali in grado di bloccare il riassorbimento osseo. Questi anticorpi si oppongono all'azione del RANKL, proteina che antagonizza l'effetto dell'osteoprotegerina, modulando il riassorbimento osseo. L'utilizzo dell'anticorpo monoclonale andrebbe, quindi, a ristabilire un equilibrio, che nel piede di Charcot probabilmente si è rotto, tra l'azione del RANKL e quella dell'osteoprotegerina, la cui azione risulta deficitaria per un difetto di sintesi qualitativa o quantitativa legato alla genetica.

### **G. Osteotropatia (osteolisi) diabetica**

L'osteotropatia diabetica si riferisce all'osteolisi, che può essere localizzata o generalizzata e che interessa soprattutto il metatarso distale.

Questa affezione si presenta come una complicanza tardiva del diabete e può manifestarsi sotto forma di dolore ed eritema dell'articolazione metatarso-falangea prossimale.

L'osteotropatia diabetica viene riportata nello 0.1-0.4% dei diabetici <sup>(182)</sup>. In generale, si manifesta nella sesta o settima decade di vita ed è uniformemente distribuita nei due sessi.

I segni clinici ed i sintomi sono classificati in quattro gruppi:

- sintomi neurologici
- coinvolgimento cutaneo

- lassità articolare/tumefazione articolare
- deformità.

La neuropatia periferica è presente universalmente e si manifesta con sintomi di parestesia e disordini dei riflessi. Possono essere presenti varie modificazioni cutanee che vanno dall'eritema all'ulcerazione franca. La tumefazione articolare indolore con sublussazione dell'articolazione interessata è caratteristica dell'osteoartropatia diabetica <sup>(183)</sup>.

Negli stadi avanzati si riscontrano contratture ed accorciamento del piede dovute a distruzione dell'articolazione metatarso-falangea e collasso dell'arco, che esita nella cosiddetta *punta a dondolo* <sup>(184)</sup>.

La diagnosi differenziale deve includere altre cause di osteolisi, come un'infezione o una neoplasia, così come l'artrite reumatoide o la gotta <sup>(185)</sup>. La lesione viene comunemente confusa con un'osteomielite. La TAC e la RMN possono esser d'aiuto nel rivelare un'infezione o nel differenziarla dall'osteoartropatia diabetica.

Nell'osteoartropatia diabetica spesso si assiste ad un recupero spontaneo, per cui la prognosi è generalmente buona, con architettura ossea che si ripristina completamente o parzialmente. Poiché non è ancora disponibile alcun trattamento, le misure locali e lo stretto controllo del diabete rappresentano i punti cardine della terapia.

L'osteolisi è dovuta più frequentemente alla neuropatia che all'infiammazione o all'infezione. Pertan-

to, l'intervento chirurgico e l'amputazione andrebbero considerati con cautela e riservati soltanto ai casi con gangrena o altre complicanze gravi.

## H. Iperostosi (malattia di Forestier)

Forestier et al <sup>(186)</sup> hanno descritto per la prima volta un'iperostosi anchilosante ed i suoi segni radiologici distintivi. Questa prima descrizione evidenziava la presenza di osteofiti sulla faccia anteriore e laterale della colonna toraco-lombare che nel tempo diventava esuberante, con un caratteristico aspetto "fluttuante" che collegava i corpi vertebrali. A differenza della spondilite e dell'artrosi, gli spazi discali e le articolazioni ipofisarie sono normali in questa alterazione scheletrica.

Sebbene i pazienti diabetici tipo 1 abbiano la tendenza a sviluppare osteopenia <sup>(187)</sup>, quelli di tipo 2 sembrano produrre maggiore quantità di osso e sviluppare iperostosi.

In uno studio effettuato su 425 pazienti diabetici, il 25% presentava iperostosi in diverse zone. L'iperostosi comprendeva un coinvolgimento del rachide, l'iperostosi frontale interna, la calcificazione del ligamento pelvico e l'osteite condensante dell'ileo <sup>(31)</sup>. Neoformazione ossea è stata anche osservata intorno alle anche, alle ginocchia e ai polsi <sup>(188)</sup>. Nella sindrome di Morgagni, l'iperostosi frontale interna è associata al diabete.

Nel diabete la forma più comune di neoformazio-

ne ossea è l'iperostosi idiopatica diffusa dello scheletro (DISH) o iperostosi anchilosante del rachide, caratterizzata da ossificazione dei ligamenti spinali che porta alla formazione di grandi ponti osteofitici tra corpi vertebrali. Tale sindrome si manifesta nel 2-4% della popolazione normale sopra i 40 anni di età; al contrario, nella popolazione diabetica la prevalenza è del 13% e, fra i 60 ed i 69 anni d'età, aumenta fino ad oltre il 20%<sup>(189-190)</sup>. Questo dato non è stato confermato da un altro studio che ha esaminato la prevalenza di iperostosi scheletrica idiopatica diffusa in un gruppo di diabetici rispetto ad un gruppo di controllo. Pur rilevando una maggiore prevalenza di iperostosi nel gruppo dei diabetici, questo aumento non ha raggiunto la significatività statistica<sup>(191)</sup>. La presenza di DISH è associata anche all'obesità, indipendentemente dal diabete, all'iperisulinemia, all'iperlipidemia, all'iperuricemia e all'ipertensione. Non è stata trovata alcuna correlazione fra il grado di controllo del diabete e l'estensione dell'iperostosi. È stata evidenziata una tendenza a sviluppare diabete, ipertensione e a presentare un elevato indice di massa corporea nei pazienti con iperostosi rispetto ai controlli<sup>(192)</sup>. Altri Autori hanno evidenziato come i pazienti con iperostosi scheletrica idiopatica diffusa con un indice di massa corporea maggiore di 28 presentavano livelli sierici di insulina più elevati<sup>(193)</sup>. È stato, infine, suggerito che le calcificazioni patologiche dell'iperostosi potrebbero essere legate ai ridotti livelli di proteine protettive di matrice<sup>(194)</sup>.

Caratteristicamente, un paziente con DISH può lamentare dolore al rachide e rigidità, ma l'escursione del movimento è conservata. Talvolta, l'anomalia può essere rilevata da un casuale esame radiografico. Il risparmio delle articolazioni vertebrali posteriori probabilmente spiega la conservazione di una buona mobilità della colonna <sup>(195)</sup>.

La sindrome è caratterizzata da osteofiti asimmetrici o escrescenze ossee che si estendono in verticale lungo la superficie antero-laterale dei corpi vertebrali, particolarmente a destra. Oltre ai già descritti ponti anteriori fra le vertebre, è stata osservata sclerosi della corticale ossea sottostante. Diversamente dai pazienti con spondilite anchilosante, questi pazienti raramente lamentano rigidità mattutina precoce e perdita di mobilità della colonna vertebrale. Inoltre, le articolazioni sacroiliache vengono risparmiate.

Radiograficamente, l'osteoporosi del corpo vertebrale riscontrata nella spondilite anchilosante è assente.

Sebbene i primi studi avessero suggerito una correlazione tra DISH e antigene di istocompatibilità HLA-B<sub>27</sub>, questo dato non è stato confermato <sup>(196-197)</sup>. La colonna toracica è la più frequentemente coinvolta nella DISH, seguita dalla colonna cervicale e da quella lombare. Se si verifica un esteso coinvolgimento della colonna cervicale anteriore si può manifestare disfagia e disturbi della funzione esofagea dovuta a compressione diretta.

Nella DISH oltre al coinvolgimento spinale si possono rilevare ossificazioni diffuse, talvolta molto estese. Queste alterazioni sono più frequenti intorno all'acetabolo, dove si sviluppa una neoformazione ossea lanuginosa, ma lesioni simili sono state documentate anche intorno alle ginocchia e alle caviglie. Inoltre, l'ossificazione della colonna vertebrale può aver luogo sia all'interno che all'esterno del canale vertebrale. Sono state infatti descritte lesioni anche a livello delle articolazioni apofisarie che possono comprimere le radici del nervo emergente, mentre i dischi intervertebrali possono essere relativamente normali. Pertanto, possono svilupparsi sintomi di irritazione radicolare, così come di lieve dolore localizzato. Spesso è stata osservata artrosi degenerativa delle anche. Questo è un evento frequente in questo gruppo d'età, con o senza DISH. Non è chiaro se una progressiva patologia degenerativa dell'anca sia un fenomeno tipico di questa sindrome o sia soltanto un evento clinico associato.

La spiegazione dell'associazione fra diabete e neoformazione ossea non è ben chiara. In questi pazienti i livelli dell'ormone della crescita possono essere normali, anche se si è notata una correlazione con le concentrazioni sieriche di fattori sensibili al glucosio che favoriscono lo sviluppo dell'osso, come il fattore di crescita insulino-simile <sup>(198)</sup>. Una risposta insulino-mica anomala o eccessiva al carico di glucosio è stata documentata in alcuni pazienti con iperostosi anchilosante senza diabete <sup>(199-200)</sup>. È probabile che l'insulina

e/o i fattori di crescita insulino-simili possano essere importanti nel promuovere la neoformazione ossea nei pazienti con diabete tipo 2, obesità o entrambi questi disturbi.

Il trattamento di questi pazienti consiste nell'educazione terapeutica, controllo del diabete e fisioterapia.



## 5. Patologie sistemiche

### A. Osteoporosi e osteopenie

È stato evidenziato come alcune condizioni metaboliche, tra cui il diabete, alterino l'omeostasi ossea. La diminuzione del contenuto minerale dell'osso e l'aumentata adiposità midollare <sup>(133)</sup> sono ben conosciuti sia nei diabetici tipo 1 che 2, anche se vi è qualche controversia riguardo questa affermazione nel tipo 2 <sup>(201-202)</sup>. Questo appare spesso correlato nei diabetici anziani, ove si evidenzia un incremento e crescente rischio di fratture con l'avanzare dell'età. Negli anziani affetti da diabete gli eventi fratturativi possono inoltre essere aggravati da una serie di patologie correlate in cui la forza dell'associazione e l'entità dell'impatto clinico sono difficili da chiarire. Tra queste da segnalare anche un rallentamento nella cicatrizzazione delle fratture che aumentano il rischio di declino funzionale fisico e la comparsa di disabilità <sup>(203-204)</sup>. Molte indagini, anche recenti, hanno suggerito che il diabete per se può aumentare il rischio di fratture femorali, omerali e del piede negli anziani <sup>(205-210)</sup> e ricerche in animali da esperimento diabetici hanno evidenziato delle alterazioni nella conformazione ossea che si sono ipotizzate come possibile fattori favorevoli del rischio di fratture.

Nonostante ciò, questo è ancora un argomento non ben chiarito ed è necessaria una conoscenza più approfondita dei fattori che determinano la qualità dell'osso nel diabete per attuare una prevenzione efficace delle fratture in questa popolazione ad alto rischio <sup>(211)</sup>. Infatti, la massa ossea non risulta essere l'unico determinante della resistenza del tessuto osseo, ma altre componenti quali le caratteristiche del tessuto, l'accumulo di danni microscopici e la microarchitettura ossea sono importanti per la qualità dell'osso e giocano un ruolo critico sulla propensione alla fragilità ossea <sup>(208)</sup>. A questo bisogna aggiungere il fatto che il diabete influenza il metabolismo proteico che può essere alla base della compromissione della funzione muscolare e dell'equilibrio.

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare le possibili influenze del diabete sul tessuto osseo. I ridotti livelli di insulina nel diabete tipo 1 e in quelli tipo 2 di lunga durata possono causare una riduzione della densità minerale ossea (DMO) <sup>(212)</sup>. D'altra parte, i diabetici tipo 2 sono frequentemente obesi e l'obesità si associa di solito ad una normale o elevata DMO <sup>(213)</sup>, probabilmente attraverso l'aumento del carico o attraverso fattori ormonali come gli estrogeni, l'insulina, la leptina e l'adiponectina <sup>(214-215)</sup>. La glicosuria può favorire una ipercalciuria, che però non determina un incremento dei livelli di paratormone in risposta all'ipocalcemia <sup>(216)</sup>, con conseguente perdita di massa ossea <sup>(217)</sup>. I prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGEs)

possono accumularsi nelle fibre collagene alterando la struttura e la resistenza ossea <sup>(218)</sup>. L'*Insulin Like Growth Factor-I* (IGF-I), proposto come fattore anabolizzante dell'osso, ha livelli circolanti ridotti nei soggetti diabetici <sup>(219)</sup>. Un processo infiammatorio cronico con aumento della produzione di citochine può anch'esso accelerare il rimodellamento osseo e la perdita di DMO <sup>(220)</sup>. Da segnalare anche l'alta prevalenza di ipovitaminosi D, specie nelle donne con diabete tipo 2 <sup>(221)</sup>. Le complicazioni microvascolari del diabete possono ridurre il flusso vascolare osseo e contribuire alla fragilità ossea <sup>(222-223)</sup> e la riduzione della funzionalità renale si associa ad una bassa DMO nelle donne anziane <sup>(224)</sup>. Il processo di invecchiamento per se si associa a cambiamenti fisiopatologici e declino funzionale che possono risultare in un'aumentata fragilità, disabilità e cadute, dovute almeno in parte ad una ridotta massa e forza muscolari (sarcopenia) <sup>(225)</sup>, che può essere aggravato dalle malattie croniche, tra cui il diabete. La riduzione della massa muscolare può determinare una riduzione dell'attività fisica con peggioramento del compenso glicometabolico e riduzione della DMO.

Nonostante la sarcopenia si verifichi sia nelle donne che negli uomini, nelle prime questo fenomeno è di maggiore entità, verosimilmente dovuta ad una massa muscolare costituzionalmente minore e ad un'incrementata velocità di perdita di muscolo dopo la menopausa, parallela alla perdita di DM <sup>(226)</sup>. Negli ultimi anni diversi studi di popolazione hanno dimo-

strato l'impatto del diabete mellito sulla performance fisica del soggetto anziano. Nello NHANES III i soggetti ultrasessantenni affetti da diabete avevano una probabilità di non riuscire a camminare autonomamente per 400 metri o salire una rampa di scale 2-3 volte maggiore rispetto ai coetanei non diabetici <sup>(227)</sup>. Inoltre, lo studio *Women's Health and Aging* ha dimostrato che le donne diabetiche erano caratterizzate da un punteggio globale di performance fisica nettamente inferiore rispetto alle coetanee non diabetiche <sup>(228)</sup>. 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 <sup>(229)</sup>.

La maggior parte degli studi hanno evidenziato una modesta riduzione della DMO in soggetti con diabete tipo 1 ed un notevole incremento delle fratture femorali <sup>(230-232)</sup>. Risultati contrastanti erano stati riscontrati in due studi caso-controllo precedenti <sup>(233-234)</sup>.

I dati sui *markers* di rimodellamento osseo nel diabete tipo 1 non sono consistenti. In questo modo, studi in animali da esperimento indicano un basso rimodellamento osseo con attività osteoblastica e osteoclastica ridotte <sup>(235)</sup>, mentre studi di rimodellamento osseo in soggetti diabetici tipo 1 hanno riportato sia un aumento che una riduzione del riassorbimento osseo <sup>(236-238)</sup>. Anche i dati sui *markers* di formazione ossea non sono omogenei <sup>(239-240)</sup>.

Per quanto riguarda il diabete tipo 2, nel 1980 un

importante studio condotto dalla Mayo Clinic aveva riportato che il diabete non si associava ad un aumentato rischio di frattura, ad eccezione della frattura del tallone <sup>(233)</sup>. Questi risultati venivano spiegati dal frequente riscontro di un incremento ponderale in questi soggetti, associato ad un aumento di DMO. Tuttavia, come già detto, diversi altre indagini recenti hanno evidenziato un incrementato rischio di fratture nel diabete tipo 2. In contrasto, lo studio epidemiologico di Rotterdam ha riscontrato un ridotto rischio di fratture in donne diabetiche anziane, considerando tutte le fratture non vertebrali <sup>(241)</sup>.

Nonostante la DMO sia un buon indice del rischio di frattura, ci sono sempre maggiori evidenze che altri parametri di struttura e resistenza ossea non vengono valutati in questa misurazione. La maggior parte degli studi una DMO normale o elevata nei diabetici tipo 2 <sup>(242-244)</sup>, ma altri studi non hanno confermato questi risultati <sup>(245)</sup>. La disparità di questi dati può essere dovuta in parte alle differenze di severità e durata della malattia nelle diverse indagini. Il paradosso di un'aumentata DMO in presenza di un elevato rischio di fratture nei diabetici tipo 2 è stata spiegata dal fatto che i diabetici sono più propensi alle cadute e le fratture sono quasi sempre causate da un trauma da caduta. Inoltre, l'anamnesi positiva di cadute è un fattore prognostico di frattura femorale negli anziani. Un'altra spiegazione plausibile di questo paradosso è l'ipotesi che il diabete si associ ad un'alterata qualità dell'osso

non evidenziata dalle misurazioni della DMO <sup>(246)</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che il diabete tipo 2 si associa ad un aumentato rischio di cadute, rischio che è ancora maggiore nelle donne diabetiche che assumono insulina <sup>(247)</sup> (*tabella II*).

	Non diabetici	Diabetici senza insulina	Diabetici con insulina
<i>Incidenza di cadute (per persona-anno)</i>	8.63	53	99
<i>70-74 anni</i>	0.43	0.56*	1.26*
<i>75-79 anni</i>	0.52	0.74*	0.82*
<i>80-84 anni</i>	0.66	0.89*	1.31*
<i>85 anni</i>	0.98	1.32*	1.37*
<i>Tutti i gruppi di età</i>	0.62	0.85*	1.12*
<i>Oltre una caduta all'anno (%)</i>	17.0	25.7*	35.4*
<i>Oltre due cadute all'anno (%)</i>	6.8	10.6*	15.2*
<i>Follow-up (anni)</i>	7.2±1.9	6.6±2.2*	6.2±2.4*

\* p<0.01

**Tabella II.** *Rischio di cadute (OR; CI 95%) nei diversi gruppi di età in soggetti non diabetici, diabetici e diabetici trattati con insulina*

I diabetici hanno una maggiore prevalenza di fattori di rischio per caduta, che includono la neuropatia periferica, una visione ridotta, una ridotta performance muscolare e l'ictus. L'invecchiamento si associa ad alcuni fattori intrinseci che possono incrementare il rischio di fratture legate a cadute come un basso indice

di massa corporea, il deterioramento cognitivo, gli esiti di ictus e le alterazioni dell'equilibrio e dell'andatura; tutti questi fattori di rischio hanno una maggiore predisposizione nei soggetti diabetici anziani <sup>(248)</sup>.

Per questi motivi è possibile che l'aumentato rischio di cadute in soggetti con fragilità fisica possono contribuire all'aumentato rischio di fratture nella popolazione anziana diabetica (*tabella III*).

- Retinopatia diabetica
- Cataratta (deficit dei campi visivi)
- Terapia con laser della retinopatia (visione periferica e notturna ridotte)
- Ipoglicemia
- Neuropatia diabetica
- Piede diabetico
- Poliuria e nicturia (spostamenti frequenti in bagno, specialmente durante la notte)
- Riflessi ridotti

**Tabella III.** *Fattori di rischio di caduta tra i pazienti diabetici*

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, includendo l'ictus, l'uso di benzodiazepine, la visione ridotta, la ridotta velocità di andatura e la neuropatia diabetica <sup>(208)</sup>. I dati

del *Nord-Trondelag Health Survey* <sup>(206)</sup>, che includeva 35444 donne ed uomini ultracinquantenni, hanno dimostrato un rischio aumentato di frattura femorale per i soggetti diabetici che era in parte spiegato da altri fattori di rischio come l'inattività fisica, la visione limitata, la performance motoria ridotta e un pregresso ictus. Allo stesso modo, uno studio su anziani messicani-americani <sup>(209)</sup> ha riportato un incremento del 50% nel rischio di frattura femorale nei soggetti diabetici anche dopo correzione per storia di ictus, performance fisica e visione ridotta.

Tutti questi dati disponibili, anche se limitati, indicano che l'aumento del rischio di cadute non spiega in maniera chiara il maggior rischio di fratture nei diabetici. Quindi, è ipotizzabile che un'alterata qualità dell'osso, associata ad una riduzione della resistenza ossea, possa essere un fattore importante dell'aumentato rischio di fratture tra i diabetici. Due studi condotti in animali diabetici da esperimento confermano l'ipotesi che l'osso diabetico possa avere una ridotta resistenza in assenza di una riduzione della DMO <sup>(249-250)</sup>. Un altro studio ha riportato che i femori di ratti spontaneamente diabetici hanno una riduzione della resistenza alla torsione, deformazione angolare e assorbimento dell'energia, nonostante la DMO non fosse significativamente ridotta <sup>(235)</sup>.

Una possibile spiegazione della ridotta resistenza ossea nel diabete è l'accumulo di AGEs nelle fibre di collagene ossee. Gli AGEs, come noto, si formano

attraverso una serie di reazioni non enzimatiche tra il glucosio e le proteine con formazione di composti che possono influenzare l'integrità e la funzionalità delle proteine. Gli AGEs si accumulano con l'età, sono elevati in corso di diabete e si ipotizza che possano contribuire alle complicanze vascolari del diabete per riduzione dell'elasticità e incremento della permeabilità delle pareti vascolari <sup>(251)</sup>. In uno studio su cadaveri è stato riscontrato che una maggiore concentrazione di AGEs si associava ad una riduzione della resistenza ossea <sup>(252)</sup>. È stato ipotizzato che gli AGEs possano alterare direttamente le proprietà fisiche del collagene e gli studi in colture cellulari indicano che gli AGEs possano anche influire sul metabolismo delle cellule ossee <sup>(253)</sup>. In questo modo è stato riportato che gli AGEs del collagene stimolano la produzione di interleuchina-6 in cellule ossee umane, inibiscono l'espressione fenotipica degli osteoblasti ed incrementano il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti <sup>(254-256)</sup>. Tra i prodotti della glicazione avanzata vi è la pentosidina dell'osso corticale e trasecolare, la cui concentrazione è negativamente associata con la resistenza dell'osso. In effetti, è stato dimostrato <sup>(211)</sup> che i pazienti con fratture del collo del femore presentano una concentrazione più elevata di pentosidina nell'osso corticale e nell'osso spongioso, rispetto ai controlli. Questo appare più evidente nelle donne diabetiche in postmenopausa e con fratture vertebrali, associazione indipendente dalla DMO <sup>(257)</sup>.

Un altro meccanismo che può contribuire a spie-

gare la riduzione della resistenza ossea nel diabete tipo 2 è un'accelerata perdita ossea negli anziani diabetici<sup>(258)</sup>. Anche le donne anziane diabetiche hanno evidenziato una perdita di massa ossea più veloci di quelle senza diabete. Questo dato è stato in parte messo in rapporto con una maggiore riduzione del peso corporeo nelle donne diabetiche<sup>(259)</sup>, effetto riportato anche in altre indagini su uomini e donne diabetiche<sup>(260)</sup>. Oltre alla perdita ponderale, sono stati invocati altri possibili meccanismi che, come già accennato, possono contribuire ad una perdita accelerata di massa ossea negli anziani diabetici quali l'ipercalciuria, una ridotta funzionalità renale, una riduzione del livello di insulinemia associata alla progressione del diabete, le complicanze microvascolari e un'elevazione delle citochine.

Da sottolineare anche altri aspetti. Il primo è che vi è un'aumentata mortalità nei diabetici con frattura<sup>(261)</sup>. L'altro è che la terapia con tiazolidinedioni sembra favorire il rischio di fratture<sup>(262-263)</sup>.

Non è del tutto chiaro se le terapie attualmente utilizzate per l'osteoporosi, che hanno dimostrato una riduzione del rischio di fratture nella popolazione di anziani con ridotta DMO, sono in grado di dimostrarsi altrettanto efficaci nella riduzione di questi eventi negli anziani diabetici tipo 2 con DMO normale o aumentata. Nonostante ciò, ci sono evidenze che le terapie antiassorbitive hanno un effetto simile a quello osservato nei pazienti non diabetici ed è stato, perciò, suggerito di attuare queste terapie anche in presenza

di una DMO normale in diabetici anziani che hanno avuto una frattura <sup>(264-265)</sup>. Sono disponibili, invece, studi specifici che hanno dimostrato l'efficacia preventiva di un trattamento con difosfonati nella perdita di massa ossea dovuta a tiazolidinedioni <sup>(266)</sup>. Non è nemmeno stato chiarito se la terapia antidiabetica aggressiva e la riduzione delle complicanze diabetiche possono avere effetti sull'osso.

Da tutto questo si evince che sono necessari ulteriori indagini per chiarire l'impatto dei diversi aspetti del metabolismo, del controllo glicemico e delle diverse terapie antidiabetiche sull'osso. Una migliore comprensione dei meccanismi attraverso i quali la malattia diabetica influenza l'osso migliorerà le possibilità di intraprendere misure preventive per preservare la salute ossea e prevenire le fratture, condizioni che hanno un profondo impatto sulla qualità della vita, in una popolazione in continua espansione come quella dei soggetti diabetici anziani.

## **B. Artrite gottosa ed artriti da deposito di altri cristalli**

L'artrite gottosa acuta è caratterizzata da un intenso dolore articolare, rossore, calore e ipersensibilità che colpiscono di solito un'articolazione delle estremità inferiori.

La gotta è un disturbo eterogeneo caratterizzato da un'artrite acuta o cronica provocata da un accumulo di cristalli di urato monosodico. L'iperuricemia è una condizione necessaria per lo sviluppo della gotta e fa

parte della costellazione dei fattori di rischio cardiovascolare lipidici e non lipidici della sindrome metabolica. Anche l'iperglicemia e il diabete tipo 2 fanno parte, come noto, della sindrome metabolica e possono, quindi, associarsi all'iperuricemia e/o alla gotta.

La gotta è una complicanza, riconosciuta ma relativamente rara, della chetoacidosi diabetica. I pazienti diabetici con un metabolismo del glucosio non controllato associato a chetoacidosi svilupperanno una iperuricemia come risultato dell'inibizione competitiva dell'escrezione tubulare di urato nel rene da parte degli acidi organici. Anche la disidratazione e l'aumentato catabolismo proteico hanno una loro importanza. Da questo deriva che anche l'insufficienza renale è una comune complicanza del diabete e predispone alla gotta.

Vi è, inoltre, una possibile correlazione fra il diabete cronicamente stabile e l'insorgenza dei sintomi della gotta <sup>(267)</sup>.

Studi precedenti hanno evidenziato una maggiore incidenza di iperuricemia negli individui con diabete stabile e di iperglicemia nei pazienti con gotta. È probabile che una parte significativa di quest'ultimo gruppo sia costituito da pazienti gottosi obesi con relativo grado di insulino-resistenza, che porta ad anormale tolleranza al glucosio. Inoltre, molti di questi studi non consideravano le correlazioni con l'età. È noto che la tolleranza al glucosio si riduce con l'avanzare dell'età. Perciò, l'età può essere un legame tra gotta e diabete. Purtroppo non è stato eseguito finora alcuno

studio prospettico con soggetti di controllo paragonabili per età, sesso e peso, ma sembra che il rischio di gotta nei pazienti diabetici non obesi non sia maggiore rispetto alla restante popolazione. Paradossalmente, l'insorgenza di diabete conclamato in pazienti con gotta preesistente appare accompagnato da riduzione nei livelli di urato sierico e riduzione nella frequenza e nella severità degli attacchi <sup>(268)</sup>.

In generale, l'obesità può essere il più importante fattore che collega l'iperglicemia all'iperuricemia, poiché è noto che l'obesità provoca iperglicemia, iperuricemia e dislipidemia.

Gli attacchi di gotta possono essere trattati con indometacina, altri FANS o colchicina. In alcune condizioni cliniche può essere necessaria la profilassi a lungo termine con allopurinolo o un agente uricosurico.

La malattia da deposito di pirofosfato di calcio o **pseudogotta** è una artrite infiammatoria causata dal deposito di questi cristalli nelle strutture sinoviali.

Il diabete è occasionalmente incluso come fattore di rischio di malattia da deposito di pirofosfato di calcio diidrato, ma sono ancora necessari studi di popolazione per chiarire questo argomento.

Può presentarsi come un'artrite monoarticolare acuta, un'artrite infiammatoria poliarticolare cronica oppure una condrocalcinosi asintomatica, definita come deposito lineare di cristalli di pirofosfato calcico nella cartilagine, che radiograficamente appare calcificata. L'artropatia nella malattia da deposito di piro-

fosfato calcico (CDPP) è suggerita dal rilevamento radiologico di condrocalcinosi, in un paziente con artrite infiammatoria acuta o cronica, e nell'identificazione nel liquido sinoviale, al microscopio a luce polarizzata, di cristalli romboidali con birifrangenza debolmente positiva. L'artrite infiammatoria secondaria a CPDD senza evidenza radiografica di condrocalcinosi è stata descritta particolarmente nelle piccole articolazioni.

È stata dimostrata l'apparente associazione clinica tra questa artropatia e diabete; ma non sempre questo dato è stato confermato <sup>(269)</sup>. Nei pazienti diabetici l'artropatia da CPDD è stata descritta in circa l'8% dei casi, mentre vi è un'incidenza dello 0.2% nella popolazione normale <sup>(270)</sup>. Questa discrepanza deve essere attribuita alle variazioni nei criteri diagnostici adoperati nelle indagini, così come ad altre variabili come l'età e l'osteoartrite.

È probabile che la manifestazione contemporanea di questa artropatia e diabete possa rappresentare niente altro che la casuale associazione di due alterazioni relativamente comuni nei pazienti anziani. D'altra parte, è anche possibile che i pazienti diabetici con condrocalcinosi possano essere più suscettibili dei pazienti non diabetici alla malattia articolare sintomatica, come la pseudogotta. Certamente, in un paziente anziano che presenta pseudogotta dovrebbe essere valutata la presenza di diabete sub-clinico. Il corollario è altrettanto vero; la pseudogotta dovrebbe esser presa in considerazione in tutti i pazienti diabetici che pre-

sentano sintomi articolari.

L'artropatia da CPDD sintomatica può essere trattata con farmaci antiinfiammatori sistemici, come FANS, colchicina o corticosteroidi. Anche la sola aspirazione delle articolazioni colpite e/o l'iniezione intra-articolare di glucocorticoidi può essere efficace. Non è ben chiaro se il controllo dell'iperglicemia possa influenzare la frequenza o la severità degli attacchi ricorrenti di artropatia da CPDD.

Al contrario, molte delle sindromi muscolo-scheletriche associate alla deposizione di cristallo di fosfato simili all'idrossiapatite così come le tendiniti calciche sono chiaramente associate al diabete.

I meccanismi attraverso cui il diabete contribuisce alla deposizione di questi cristalli nei tendini non sono noti. Simili processi calcifici certamente si verificano nei vasi arteriosi dei diabetici, così come nei ligamenti spinali nell'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa. Le variazioni metaboliche conseguenti all'esposizione in cronico ad elevati livelli di glucosio o di insulina producono cambiamenti importanti nel tessuto connettivo che potrebbero predisporre a tali calcificazioni patologiche.

È interessante notare che nel diabete vi è meno infiammazione del tendine dopo una lesione rispetto ai soggetti non diabetici.

Recentemente è stato suggerito un ruolo importante delle modificazioni della matrice extracellulare nelle tendiniti calcifiche. Possono essere coinvolti

i prodotti della glicazione avanzata, l'aumento delle specie reattive all'ossigeno, la ridotta solfatazione dei proteoglicani e l'aumentata attività di mineralizzazione degli enzimi transglutaminasi nel predisporre alla calcificazione del tessuto <sup>(13)</sup>.

### C. Osteoartrite

L'osteoartrite, o malattia articolare degenerativa, è la patologia reumatica più comune nella popolazione generale. Può essere asintomatica o lieve, ma una forma grave che porta a dolore, rigidità e limitazione nella mobilità delle anche, delle ginocchia, della colonna vertebrale e, meno frequentemente, di altre articolazioni, può essere fonte di vera invalidità e morbilità <sup>(271)</sup>.

Essendo stato, inoltre, osservata una correlazione tra incremento della mortalità per malattie cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide, questo fenomeno è stato associato alla contemporanea presenza di insulino-resistenza e dislipidemia, oltre che ad un aumento del peso corporeo <sup>(272)</sup>.

È difficile stabilire una relazione tra patologie comuni come l'osteoartrite ed il diabete, ma molti studi hanno documentato una correlazione positiva <sup>(31)</sup>. È stato suggerito che la prevalenza di osteoartrite è maggiore nei pazienti diabetici giovani e di mezza età e che il danno articolare inizia molto presto ed è molto più severo nei diabetici che in quelli di controllo. Il fatto che vi sia questa correlazione fa pensare che nei pazienti che presentano entrambe le complicanze vi sia

uno specifico profilo genetico indicativo di un sistema immunitario che tende a produrre un eccesso di anticorpi.

È stato dimostrato che l'insulina stimola la crescita cartilaginea e la biosintesi dei proteoglicani. Questi effetti sono mediati probabilmente dalla somatomedina (fattore di crescita insulino-simile) <sup>(273-276)</sup>. Sebbene l'insulina possa alterare la matrice extracellulare presente nelle ossa e nella cartilagine, il significato di queste alterazioni particolarmente come causa di osteoartrite, non è stato determinato.

Due studi recenti hanno esaminato i profili di sicurezza delle terapie mediche ampiamente usate nel trattamento dell'artrite reumatoide.

In uno è stato esaminato il problema della neuropatia periferica associato all'uso di leflunomide <sup>(277)</sup>. Generalmente si pensa che la neuropatia periferica sia un raro effetto collaterale della leflunomide, ma la neuropatia periferica è stata riscontrata più frequentemente nei soggetti diabetici. Si è anche notato che l'aumento riguardava soggetti anziani e coloro che erano trattati con altri farmaci potenzialmente neurotossici.

Nell'altra indagine è stato esaminato in modo rigoroso gli effetti collaterali di etanercept in pazienti con artrite reumatoide e patologie concomitanti, tra cui il diabete <sup>(278)</sup>. L'*end-point* primario dello studio era l'incidenza di infezioni clinicamente importanti con conseguente ricovero o trattamento con antibiotici per via endovenosa. Questo studio non ha rilevato alcun

aumento dell'incidenza di infezioni clinicamente importanti nei diabetici connesso all'etanercept confrontato con un gruppo trattato con solo placebo.

Il trattamento dell'osteoartrite mira al controllo del dolore con FANS, così come con programmi di esercizi guidati per il rafforzamento dei muscoli e dei tendini.

## **D. Artrosi**

L'artrosi è la più comune causa di disabilità negli anziani ed è dovuta al graduale consumo della cartilagine articolare che determina dolore e rigidità<sup>(279)</sup>. Identificare specifici fattori di rischio di artrosi è importante per arrivare precocemente alla diagnosi ed alla terapia. In maniera simile alle malattie cardiovascolari, anche l'artrosi è una malattia cronica che riconosce un'eziologia multifattoriale<sup>(280)</sup>.

L'artrosi è la forma più comune di artrite negli adulti e come tale spesso coesiste casualmente con il diabete. Anche se ci sono alcuni affascinanti studi che suggeriscono che i prodotti finali della glicazione possano giocare un ruolo importante nella degenerazione della cartilagine che caratterizza l'artrosi, manca una chiara evidenza clinica che il diabete predisponga ad una prematura o severa forma di artrosi<sup>(281)</sup>.

Il fatto che l'obesità rappresenti un fattore di rischio comune sia per l'artrosi che per il diabete, rende più difficile gli studi epidemiologici. Sia il peso corporeo che l'indice di massa corporea sono predittivi in-

dipendenti di artrosi dell'anca, del ginocchio e della mano. Nell'ambito dello studio ILSA (Studio Longitudinale italiano on Aging) è stato valutato <sup>(279)</sup> il tasso di prevalenza di sintomi dell'artrosi della spalla in soggetti diabetici e le loro possibili associazioni. Lo studio ha esaminato 5632 adulti di età compresa tra 65-84 anni. In 2109 soggetti è stata eseguita una valutazione della presenza di diabete, dei sintomi di artrosi in almeno uno dei seguenti siti: mano, ginocchio, spalla e/o anca. Solo per l'artrosi della spalla si rilevava una significativa associazione con il diabete. Fattori di rischio significativi per l'artrosi della spalla erano il sesso, l'età, gli anni di istruzione scolastica, l'indice di massa corporea ed il diabete.

È stato anche esplorato il ruolo di alcuni fattori metabolici, tra cui il diabete, nello sviluppo dell'artrosi della mano nei pazienti in sovrappeso <sup>(282)</sup>. Un'associazione tra il diabete e l'artrosi della mano è stata osservata solo nelle persone di età compresa tra 55-62 anni ed era assente nelle altre fasce d'età. Tuttavia, una prevalenza significativamente più alta di artrosi della mano è stata notata nel sottogruppo di pazienti con una combinazione di sovrappeso, diabete ed ipertensione.

In un'altra indagine, l'artrosi del ginocchio è risultata il doppio più frequente nelle donne che presentano una associazione di fattori di rischio metabolici e cardiovascolari quali bassi livelli di HDL, elevati livelli di LDL, trigliceridi, PCR, rapporto vita/fianchi, pressione arteriosa e diabete. In questi soggetti l'artrosi del

ginocchio si accompagnava a dolore persistente ed aumentata disabilità fisica <sup>(283)</sup>.

La neuropatia periferica può anche influenzare negativamente le articolazioni ed aumentare il rischio di forme avanzate e aggressive di osteoartrite. Alcune recenti ricerche, rivolte in modo specifico a questa associazione, descrivono un chiaro legame tra artrosi del ginocchio e ridotta soglia di percezione vibratoria agli arti inferiori <sup>(284)</sup>.

È stato anche esaminato l'effetto del diabete sui risultati dell'intervento chirurgico di protesi totale di ginocchio, rilevando una propensione nei pazienti diabetici a presentare dolore più grave e modificazioni radiologiche sia prima che dopo l'intervento, con un aumento di rischio di infezione dei tessuti profondi, nonché un aumentato tasso di revisione dell'intervento, rispetto ai controlli non diabetici <sup>(285)</sup>. I diabetici tipo 1, in particolare, presentavano uno stato funzionale peggiore dopo l'intervento ed è stato preso atto che la maggior parte di questi soggetti ha sviluppato infezioni dei tessuti profondi.

Il diabete può influenzare i rischi di terapie farmacologiche comunemente usate per l'artrosi. È stato dimostrato che dosi terapeutiche di glucosamina per via orale utilizzati per trattare l'artrosi peggiorano l'insulino-resistenza; questo fenomeno non è sempre evidente <sup>(286-289)</sup>. Da questi dati deriva la necessità di formulare raccomandazioni chiare riguardo l'uso di glucosamina nei pazienti diabetici.

## E. Artrite reumatoide

È stata evidenziata un'associazione tra HLA-DR3 e/o DR4 sia nell'artrite reumatoide che nel diabete tipo 1 <sup>(290)</sup>. In entrambi i casi sono stati ritrovati anticorpi contro le cellule insulari come pure altri anticorpi organo-specifici. C'è un raggruppamento di queste due patologie nell'ambito dei nuclei familiari.

La combinazione di artrite reumatoide e diabete tipo 1 ha un effetto sfavorevole con presenza di malattia articolare erosiva più aggressiva. Può essere postulato che, come nell'artropatia neuropatica, la neuropatia diabetica gioca un ruolo in questo accelerato processo di distruzione <sup>(291)</sup>.



## 6. Aspetti conclusivi e percorsi assistenziali

**S**ono molte le componenti che entrano in gioco quando bisogna venire ad una conclusione riguardante il paziente con diabete e sintomi muscolo-scheletrici.

Il “quadro globale” è essenziale per giungere ad una corretta diagnosi, in maniera tale da formulare un adeguato piano di trattamento. Nonostante tutto ciò di cui si è a conoscenza circa la fisiopatologia del diabete e della vasculopatia del collagene, spesso non vi è ancora una completa informazione patogenetica, per cui le diagnosi sono spesso descrittive. Il miglioramento delle implicazioni molecolari e genetiche ci condurrà probabilmente non solo ad una migliore caratterizzazione di queste malattie, ma anche al loro trattamento.

### A. Programmazione

- *Iniziale.* Le procedure diagnostiche sono limitate riguardo la diagnosi di manifestazioni reumatologiche del diabete. La conoscenza clinica e l'esperienza appaiono fondamentali per la risoluzione dei problemi. Chiaramente, le indagini radiografiche sono importanti nel confermare la diagnosi di malattia articolare di Charcot, di osteolisi dell'avampiede, di iperostosi scheletrica idiopatica diffusa e di periartrite cal-

cifica. L'assorbimetria doppia dell'energia dei raggi X (DEXA) rappresenta a tutt'oggi il *gold standard* per la misurazione dell'osteoporosi. In caso di distrofia del riflesso simpatico, può essere utile un'immagine trifasica dell'osso. La motilità articolare ridotta, la sindrome della mano rigida, la tenosinovite dei flessori e la capsulite adesiva sono diagnosi cliniche. La sindrome del tunnel carpale viene ricercata con l'elettromiogramma e i test di conduzione nervosa.

La terapia inizia con uno stretto controllo della glicemia. La terapia fisica e la terapia occupazionale sono strumentali nel mantenimento e nel miglioramento della motilità nella maggior parte delle sindromi muscolo-scheletriche, dal momento che tendono a limitare la motilità. Un uso accurato delle infiltrazioni locali di corticosteroidi è di aiuto nella capsulite adesiva della spalla come pure nella sindrome del tunnel carpale. Lo *splinting* è spesso utile nella sindrome del tunnel carpale e può esserlo nella neuroartropatia. L'intervento chirurgico può diventare importante in entrambe queste condizioni.

- **Follow-up.** Come già accennato, uno stretto monitoraggio e trattamento con l'obiettivo di mantenere la glicemia vicino alla normalità rappresentano le pietre angolari della terapia. Dal punto di vista muscolo-scheletrico, il coordinamento della terapia tra un terapeuta, un ortopedico, un neurologo ed un reumatologo è necessario per una migliore valutazione dei disturbi correlati alle ossa, ai muscoli, alle articolazioni ed ai

tendini. L'obiettivo primario è di ridurre al minimo il dolore ed il disagio mediante l'ottimizzazione della possibilità di movimento e della funzione. Questi obiettivi sono sinergici.

- **Educazione.** L'educazione riguardo l'importanza del buon controllo glicemico del diabete richiede l'esercizio fisico. Gli esercizi con *stretching* sono necessari per diminuire il dolore e migliorare la motilità. Questo provoca un duplice beneficio non solo nel rafforzamento e nel mantenimento della flessibilità, ma anche nell'aiuto ad un buon controllo della glicemia.

- **Adesione.** Come con qualsiasi malattia cronica, i pazienti necessitano di incoraggiamento ed allenamento al rispetto del loro programma terapeutico. Un *outlook* positivo sulla minimizzazione delle complicanze e la massimizzazione dell'indipendenza è fondamentale per ottenere un'adesione del paziente al programma terapeutico.

- **Verifica.** Una chiara comunicazione tra consulenti, terapisti e diabetologi è la chiave per ottenere il controllo della terapia al fine di raggiungere un *outcome* positivo.

- **Effetti collaterali della terapia.** In generale, a causa della vasculopatia presente nel diabete, spesso associato ad insufficienza renale, i FANS sono relativamente controindicati. Se utilizzati, è importante monitorare la funzione renale e sospenderli in caso di peggioramento. Interessante il trattamento con bifosfonati in alcune di queste condizioni.

La maggior parte delle modalità terapeutiche è di natura non farmacologica e si corre solo il rischio di *overstretching* o di stiramento dell'articolazione o di un gruppo vascolare. Naturalmente, se vengono utilizzati i corticosteroidi, la glicemia spesso si eleva e può essere necessaria una terapia aggiuntiva. Anche l'infiltrazione locale di corticosteroidi ha una possibilità (circa 1:1000) di infezione; questa eventualità è leggermente più elevata nel paziente con diabete.





## Bibliografia

1. Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. *Reumatismo* 2004; 56: 139-142.
2. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications* 2010; 24: 154-162.
3. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1936; 57: 321-366.
4. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 321-330.
5. Harris J, Carter AR, Glick EN. Ankylosing hyperostosis I. J Clinical and radiologic features. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 210-215.
6. Gamstedt A. Hand abnormalities in patients with NIDDM. *Prog Diabetes* 1993; 4: 1-6.
7. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003; 37: 30-35.
8. Del Rosso A, Cerinic MM, De Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghieri G. Rheumatologic manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 455-466.
9. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 385-432.
10. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 473-483.
11. Regan T, Lyons MM, Ahmed SS, Levison GE, Oldewurtel HA, Ahmed MR, Haider B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-889.
12. Luishner JRA, Tevaarwerk GJM, Carlson CL, Harding PGR, Chance GW, Haust MD. Analysis of the collagens of diabetic placental villi. *Cell Molec Biol* 1986; 32: 27-35.
13. Burner TW, Rosenthal AK. Diabetes and rheumatic diseases. *Curr Opinion Rheumatol* 2009; 21: 50-54.

14. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 114: 753-757.
15. Rosenbloom AL, Silverstein JH. *Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus*, 1996.
16. Bogt BW, Schleicher ED, Wieland OH. Epsilon-amino-lysine-bound glucose in human tissue obtained at autopsy. Increase in diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 1123-1127.
17. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, Liu R, Pischon N, Trackman PC, Gerstenfeld L, Graves DT. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007; 40: 345-353.
18. Altinel L, Kose KG, Degirncenci B, Petik B, Acarturk G, Colbay M. The midterm effects of diabetes mellitus on quadriceps and patellar tendons in patients with knee arthrosis: a comparative radiologic study. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 392-396.
19. Miranda H, Viikari-Juntura E, Heistaro S, Heliövaara M, Riihimäki H. A population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain without clinical findings. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 847-855.
20. Codman EA. Tendinitis of the short rotators. In: *Ruptures of the supraspinatus tendon and other lesions in or about the subacromial bursa*. Thomas Todd and Co Eds, Boston, 1934.
21. Reeves B. The natural history of the frozen shoulder syndrome. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 193-196.
22. Bruckner FE. Frozen shoulder (adhesive capsulitis) [Editorial]. *J R Soc Med* 1982; 75: 688-689.
23. Wiley AM. Arthroscopic appearance of frozen shoulder. *Arthroscopy* 1991; /: 138-143.
24. Uitvlugt G, Detriassac DA, Johnson LL, Austine MD, Johnson C. Arthroscopic observations before and after manipulation of frozen shoulder. *Arthroscopy* 1993; 9: 181-185.
25. Bunker TD, Lagas K, DeFerme A. Arthroscopy and manipulation in frozen shoulder. *J Bone Joint Surg (Br)* 1994; 76-B suppl 1: 53.
26. Rockwood C, Matsen F. *La spalla*. Verduci Ed, Roma, 2000; vol 2.

27. Stodell MA, Nicholson R, Scott J, Sturrock RD. Radioisotope scanning in the painful shoulder. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19: 163-166.
28. Rodeo SA, Suzuki K, Yamauchi M, Bhargava M, Warren RF. Analysis of collagen and elastic fibers in shoulder capsule in patients with shoulder instability. *Am J Sports Med.* 1998; 265: 634-643.
29. Hunt SA, Kwon YW, Zuckerman JD. The rotator interval: anatomy, pathology, and strategies for treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15: 218-227.
30. Bunker TD, Anthony PP. The pathology of frozen shoulder. A Dupuytren-like disease. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995; 77-B: 677-683.
31. Crisp AJ, Healthcoate JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J R Coll Physicians* 1984; 18: 132-141.
32. Neviasser JS. Adhesive capsulitis of the shoulder: a study of the pathological findings in periartthritis of the shoulder. *J Bone Joint Surg* 1945; 27: 211-222.
33. Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulder-hand syndrome. *Scand J Rheumatol* 1977; 6: 53-56.
34. Bridgman JF. Periartthritis of the shoulder and diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 69-71.
35. Connally J, Regan E, Evans OB. The management of the painful stiff shoulder. *Clin Orthop* 1972; 84: 97-103.
36. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: association with diabetic complications and related diseases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 907-914.
37. Balci N, Balci MK, Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. *J Diabetic Complications* 1999; 13: 135-140.
38. Lee PN, Lee M, Hap AMM. Periartthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 116-119.
39. Janda DH, Hawkins RJ. Shoulder manipulation in patients with adhesive capsulitis and diabetes mellitus: a clinical note. *J Shoulder Elbow Surg* 1993; 2: 36-38.

40. Marshall AT, Crisp AJ. Reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol* 2000; 39: 692-695.
41. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy: a review. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 401-409.
42. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
43. Doury P, Dirheimer Y, Pattin S. *Algodystrophy: diagnosis and therapy of a frequent disease of the locomotor apparatus.* Springer-Verlag Ed, Berlin, 1981.
44. Steinbrocker O. The shoulder-hand syndrome: associated painful homolateral disability of the shoulder and hand with swelling and atrophy of the hand. *Am J Med* 1947; 3: 402-407.
45. Bland JH, Frymoyer JW, Newberg AH. Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9: 23-37.
46. Steinbrocker O, Argyros TG. The shoulder-hand syndrome: present status as a diagnostic and therapeutic entity. *Med Clin North Am* 1958; 42: 1533-1553.
47. Levine DZ. Burning pain in an extremity: breaking the destructive cycle of reflex sympathetic dystrophy. *Postgrad Med* 1991; 90: 175-185.
48. Doury P, Dirheimer Y, Pattin S. *Algodystrophy: diagnosis and therapy of a frequent disease of the locomotor apparatus.* Berlin: Springer ed, 1981.
49. Crisp AJ, Heathcoate JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J R Coll Physicians* 1984; 18: 132-141.
50. Munoz-Gomez J, Collado A, Gratacos J, Campistol JM, Lomena F, Llena J. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 625-630.
51. Villaverde V, Cantalejo M, Balsa A, Martin Mola E. Leg bone pain syndrome in a kidney transplant patient with tacrolimus (FK 506). *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 653-654.
52. Livingston WK. *Pain mechanism.* New York: Macmillan ed, 1947.
53. Hooshmand H. *Chronic pain: reflex sympathetic dystrophy, prevention, and management.* Boca Raton: CRC press; 1993: 13-26.

54. Van der Laan L, Laak HJ, Gabreels-Festen A, Gabreels F, Goris RJA. Complex regional pain syndrome type 1: pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology* 1998; 51: 20-25.
55. Beckerstaff DR, Charlesworth D, Kanis JA. Changes in cortical and trabecular bone in algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 46-51.
56. Genant HK, Kozin F, Bekerman C, McCarty DJ, Sims J. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: a comprehensive analysis using fine-detail radiography, photon absorptiometry and bone and joint scintigraphy. *Radiology* 1975; 117: 21-32.
57. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathy dystrophy syndrome. II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med* 1976; 60: 332-338.
58. Mackinnonn SE, Holder LE. The use of three-phase radionuclide bone scanning in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg* 1984; 9A: 556-563.
59. Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ, Knobler RL, Tahmouh AJ. Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging before and after infusion of contrast material. *Radiology* 1995; 195:211-214.
60. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996; 12: 316-325.
61. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653-655.
62. Mellick GA, Mellick LB. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 98-105.
63. Hayashi Y. Sudeck's bone atrophy (reflex sympathetic dystrophy). *Clin Calcium* 2008; 18: 1006-1013.
64. Sawicki A, Szulc P, Sobczyk T, Goliszewski J, Garnier P, Labuszewski R. Influence of calcitonin treatment on the osteotonin concentration in the algodystrophy of bone. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 346-350.
65. Crosbie O, Collier J, Bateman E. A pilot study of sirolimus (rapamycin) as primary immunosuppression following liver

- transplantation. *Hepatology* 1999; 30 (abs): 185.
66. Fraioli F, Fabbri A, Gnessi L, Moretti C, Santora C, Felici M. Subarachnoid injection of salmon calcitonin induces analgesia in man. *Eur J Pharmacol* 1982; 78: 381-382.
  67. Latreille J, Conte PJ, Mauriac L. Aredia infusion in breast cancer: a randomized Phase II trial to assess delay in progression of bone metastases. *Proc Annual Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 78 (Abs).
  68. Jung Y, Hohmann TC, Gerneth JA. Diabetic hand syndrome. *Metabolism* 1971; 20: 1008-1015.
  69. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT. Joint contractures. Common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr* 1976; 88: 584-588.
  70. Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Sem Arthritis Rheum* 1989; 18: 168-180.
  71. Campbell RR, Hawkins SJ, Maddison PJ, Reckless JPD. Limited joint mobility in diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 93-97.
  72. Eaton RP. The collagen hydration hypothesis: a new paradigm for the secondary complications of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1986; 39: 763-766.
  73. Traisman HS, Traisman ES, Marr TJ, Wise J. Joint contractures in patients with juvenile diabetes and their siblings. *Diabetes care* 1978; 1: 360-361.
  74. Eversmeyer WH. Digital sclerosis in adult insulin-dependent diabetes (Letter). *Arthritis Rheum* 1983; 26: 932.
  75. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Riley WJ, Maclaren NK. Limited joint mobility in childhood diabetes: family studies. *Diabetes Care* 1983; 6: 370-373.
  76. Rosenbloom AL. Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 569-586.
  77. Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 930-932.
  78. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C. Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and bio-

- chemical studies. *Diabetes Care* 1986; 140: 420-423.
79. Larkin JG, Frier BM. Limited joint mobility and Dupuytren's contracture in diabetic, hypertensive, and normal populations. *BMJ* 1986; 292: 1494.
  80. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003; 37: 30-35.
  81. Crisp AJ, Heathcote JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J R Coll Physicians Lond* 1984; 18: 132-141.
  82. Savaş S, Koroğlu BK, Koyuncuoğlu HR, Uzar E, Celik H, Tamer NM. The effects of the diabetes related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 77-83.
  83. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increase risk for microvascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 191-194.
  84. Seibold JP. Digital sclerosis in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1357-1361.
  85. Lawson PM, Maneschi F, Kohener EM. The relationship of hand abnormalities to diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1983; 6: 140-143.
  86. Fitzcharles MA, Duby S, Waddell RW. Limitation of joint mobility (cheiroarthropaty) in adult noninsulin-dependent diabetic patients. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 251-257.
  87. Starkman HS, Gleason RE, Rand LI. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 130-135.
  88. Starkman HS, Gleason RE, Rand U. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 130-135.
  89. Jennings AM, Milner PC, Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1989; 6: 43-47.
  90. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SP, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 37-41.
  91. Robertson JR, Earnshaw PM, Campbell JW. Tenolysis in juve-

- nile diabetic cheiroarthropaty. *BMJ* 1979; 2: 971-972.
92. Sherry DD, Rothstein RRL, Petty RE. Joint contractures preceding insulin-dependent diabetes mellitus. *Arthritis Rheum* 1982; 11: 1362-1364.
  93. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C. Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies. *Diabetes care* 1984; 7: 163-169.
  94. Aljahlan M, Choy Less K, Toth E. Limited Joint mobility in diabetes. *Postgrad Med* 1999; 105: 99-106.
  95. Fitzcharles MA, Duby S, Waddell RW, Banks E, Kersh J. Limitation of joint mobility (cheiroarthropaty) in adult noninsulin-dependent diabetic patients. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 251-254.
  96. Harris ED Jr, Farrell ME. Resistance to collagenase: a characteristic of collagen fibrils cross-linked by formaldehyde. *Biochim Biophys Acta* 1972; 278: 133-141.
  97. Vater CA, Harris ED Jr, Siegel RC. Native cross-links in collagen fibrils induce resistance to human synovial collagenase. *Biochem J* 1979; 181: 639-645.
  98. Chang K, Uitto J, Rowold EA. Increased collagen cross-linkages in experimental diabetes: reversal by  $\beta$ -aminopropionitrile and D- penicillamine. *Diabetes* 1980; 29: 778-781.
  99. Berenson GS, Radhhakrishnamurthy B, Dalferes ER Jr. Connective tissue macromolecular changes in rats with experimentally induced diabetes and hyperinsulinism. *Diabetes* 1972; 21: 733-743.
  100. Rosenberg H, Modrak JB, Hassing JM. Glycosylated collagen. *Biochem Biophys Res Comm* 1979; 91: 498-501.
  101. Tenni R, Tavella D, Donnelly P. Cultured fibroblasts of juvenile diabetes have excessively soluble pericellular collagen. *Biochem Biophys Res Comm* 1980; 92: 1071-1075.
  102. Schnider SL, Khol RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1980; 66: 1179-1181.
  103. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C. Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies. *Diabetes care* 1984; 7: 163-169.
  104. Sharma C, Dalferes ER Jr, Radhhakrishnamurthy B. Glyco-

- protein biosynthesis during inflammation in normal and streptozotocin-induced diabetes *Mts. Inflammation* 1985; 9: 273-283.
105. Kapoor A, Sibbit WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 168-180.
106. Berhteim U, Engström-Laurent A, Hofer PA, Hallgren P, Asplund J, Hellström S. Loss of hyaluronan in the basement membrane zone of the skin correlated to the degree of stiff hands in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 329-334.
107. Wong JM. Management of stiff hand: an occupational therapy perspective. *Hand Surg* 2002; 7: 261-269.
108. Lieberman LS, Rosenbloom AL, Kiley WJ, Silverstein JH. Reduced skin thickness with pump administration of insulin (Letter). *N Engl J Med* 1980; 303: 940-941.
109. Eaton RP, Sibbitt WL Jr, Harsh A. The effect of an aldose reductase inhibiting agent on limited joint mobility in diabetic patients. *JAMA* 1985; 253: 1437-1440.
110. Seibold JR, Uitto J, Dorart BB, Prockop DJ. Collagen synthesis and collagenase activity in dermal fibroblasts from patients with diabetes and digital sclerosis. *J Lab Clin Med* 105: 664-667, 1985.
111. Arkkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Dupuytren's disease: association with chronic diabetic complications. *J Rheumatol* 24: 153-159, 1997.
112. Akkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Dupuytren's disease: association with chronic diabetic complications. *J Rheumatol* 1997; 24: 153-159.
113. Mikkelsen OA. The prevalence of Dupuytren's disease in Norway: a study in a representative population sample of the municipality of Haugesund. *Acta Chir Scand* 1972; 138, 695-700.
114. Luck JV. Dupuytren's contracture: a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg* 1959; 41A: 635-664.
115. Somers KD, Dawson DM, Wright GL Jr. Cell culture of Peronie's disease plaque and normal penile tissue. *J Urol* 1982; 127: 585-588.

116. Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's contracture: fibroblast contractions? An ultrastructural study. *Am J Pathol* 1972; 66: 131-146.
117. Gabbiani G, Majno G, Ryan GB. The fibroblast as a contractile cell: the myo-fibroblast. In: Kulonen E, Pikkarainen J Eds. *Biology of fibroblast*. New York Academic Press, 1973: 139-154.
118. De Séze S, Ryckewaeker A. *Maladies des os et articulations*. Flammarion Ed, Paris, 1978 : pp. 1211-1218.
119. Davies IS, Finesilver EM. Dupuytren's contracture with a note on the incidence of the contracture in diabetes. *Arthritis Surg* 1932: 24, 933-989.
120. Holt PJJ. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Clin Rheum Dis* 1981; 7: 723-746.
121. Noble J, Heathcote JG, Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984; 66B: 322-325.
122. Galeone F, Arcangeli A, Magiar AV, Viti S. *La patologia cutanea nel diabete mellito*. Titania Ed, Lucca, 2007.
123. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C, Kershner AK, Uitto J. Skin, joints, and pulmonary changes in type 1 diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 140: 420-423, 1986.
124. Collier A, Matthews DM, Kellett HA, Clarke BF, Hunter JA. Change in skin thickness associated with cheiroarthropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 292: 936, 1986.
125. Tuzun B, Tuzun Y, Dincag N, Minareci O, Ozturk S, Yilmaz MT. Diabetic sclerodactyly. *Res Clin Pract* 27: 153-157, 1995.
126. Ville DB, Powers ML. Effect of glucose and insulin on collagen secretion by human skin fibroblasts in vitro. *Nature* 268: 156-158, 1977.
127. Bazin S, LeLous M, Duance VC. Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren's disease lesions. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 9-16.
128. Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Sigfusson N. Epidemiology of Dupuytren disease: clinical serological and social assessment. The Reykjavik study. *J Clin Epidemiol* 53: 291-296, 2000.
129. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifesta-

- tions of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 37: 30-35, 2003.
130. Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Clin Rheumatol* 14: 251-276, 2000.
131. Comi G, Lozza L, Galardi G, Ghilardi MF, Medaglini S, Canal N. Presence of carpal tunnel syndrome in diabetics: effect of age, sex, diabetes duration and polineuropathy. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 259-262.
132. Jennings AM, Milner PC, Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1989; 6: 43-47.
133. Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, Sundstöm M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern Med* 1993; 234: 189-193.
134. Chammas M, Bousquet P, Renard E, Poirier JL, Jaffiol C, Allieu Y. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *J Hand Surg* 1995; 20A: 109-114.
135. Singh R, Gamble G, Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 625-630.
136. Bland JH, Frymoyer JW, Newberg AH. Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin Arthr Rheum* 1979; 9: 23-65.
137. Neal NC, McManners J, Stirling GA. Pathology of the flexor tendon sheath in the spontaneous carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1987; 12B: 229-232.
138. Graham B. The value added by electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2587-2593.
139. Jung Y, Hohmann TC, Gerneth JA. Diabetic hand syndrome. *Metabolism* 1971; 20: 1008-1015.
140. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 2004; 29: 315-320.
141. Deal C. The endocrine system. *Oxford book of rheumatology*. 2nd ed. Oxford University Press, 1998; 282-285.
142. Van Dijk MA, Reitsma JB, Fischer JC, Sandes GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin*

- Chem 2003; 49: 1437-1444.
143. Wahl SM. Transforming growth factor beta in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992; 12: 61-74.
  144. Blyth MJ, Ross DJ. Diabetes and trigger finger. *J Hand Surg* 1996; 21B: 244-245.
  145. Leden I, Schersten B, Svensson B, Svennson M. Locomotor system disorders in diabetes mellitus. Increased prevalence of palmar flexor tenosynovitis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 260-262.
  146. Leden I, Swensson B, Sturfelt G, Schersten B. "Rheumatic" hand symptoms as a clue to undiagnosed diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol* 1980; 9: 127-128.
  147. Leden I, Johnson G, Larsen S, Rank F, Schersten B, Svensson B. Flexor tenosynovitis (FTS): a risk indicator of abnormal glucose tolerance. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 293-297.
  148. Crisp AJ, Helthcort JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J Roy Coll Phys (London)* 1984; 18: 132-141.
  149. Sibbit WL, Eaton RP. Corticosteroid responsive tenosynovitis is a common pathway for limited joint mobility in the diabetic hand. *J Rheumatol* 1997; 24: 931-936.
  150. Freiberg A, Mulholland RS, Levine R. Non operative treatment of trigger fingers and thumbs. *J Hand Surg* 1989; 14A: 553-558.
  151. Kahmin M, Engel J, Heim M. The fate of injected trigger fingers. *Hand* 1983; 15: 218-220.
  152. Griggs SM, Weiss AP, Lane LB, Schwenker C, Alkeman E, Sachar K. Treatment of trigger finger in patients with diabetes mellitus. *J Hand Surg* 1995; 20A: 787-789.
  153. Galeone F, Aldeghi A, Arcangeli A, Baggiore C, Fiore G. Il piede diabetico. Aspetti clinici e terapeutici. Felici Ed, Pisa, 2000.
  154. Caravaggi C. Il piede di Charcot dalla diagnosi precoce al trattamento delle gravi deformità: strategie di trattamento. Il piede diabetico. Aulo Gaggi Ed, Bologna, 2007; p. 181.
  155. Hubault A. Osteoarthropathies nerveuses. Editions Techniques. *Encycl Med Chir, Paris (France). Appareil locomoteur* 1991; 14285 A/10, p.12.

156. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1936; 57: 307.
157. Classen JN. Neuropathic arthropathy with ulcerations. *Ann Surg* 1964; 159: 16.
158. Cofield RH, Morison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change. *Foot Ankle* 1983; 4: 15.
159. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system: lecture IV, on some visceral derangements in locomotor ataxia, arthropaties of ataxic patients, edited and translated by Sigerson G, London, 1881, New Sydenham Society.
160. Knaggs LR. Charcot Joint: in Knaggs RL *Inflammatory and toxic diseases of bone*, Bristol, 1926, John Wright and Sons, p. 105.
161. Steindler A. The tabetic arthropaties. *JAMA* 1931; 96: 250.
162. Frykberg RG. The diabetic Charcot foot. *Arch Podiatr Med Foot Surg* 1978; 15: 4.
163. Amstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushmann TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in diabetic foot speciality clinic. *J Am Podiatr Med Ass* 1997; 87: 272-278.
164. Harrelson JM. The diabetic foot: Charcot arthropathy. *Instructional Course Lectures*. XXXXII. 1993; 141:146.
165. Frykberg RG, Kozak GP. Neuropathic arthropathy in the diabetic foot. *Am Fam Phys* 1978; 17: 105.
166. Brower AC, Allman RN. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs neurovascular. *Radiology* 1981; 139: 349.
167. Aegerter E, Kirkpatrick JA. Metabolic diseases of bone. In Aegerter E, Kirkpatrick JA Eds: *Orthopedic diseases*, Philadelphia, 1983, WB Saunders, p. 15.
168. Boulton AJM, Scarpello JHB, Ward JD. Venous oxygenation in diabetic neuropathic foot: evidence of arterovenous shunting? *Diabetologia* 1982; 22: 6.
169. Miller DS, Lichmann WF. Diabetic neuropathic arthropathy of feet. *Arch Surg* 1955; 70: 513.
170. Cofield RH, Morison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthro-

- pathy: clinical and roengenographic observation in 90 cases. *AJR* 1974; 121: 22.
171. Kelly PJ, Conetry MB. Neurotrophic ulcers of the feet: review of forty-seven cases. *JAMA* 1958; 168: 388.
172. Selby PL, Young MJ, Adams JE, Boulton AJM. Biphosphonate: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabet Med* 1994; 11: 28-31.
173. Hanft JM, Goggin JP, Landman A, Surprenant M. The role of combined magnetic field bone growth stimulation ad an adjunct in the treatment of neuroarthropathy Charcot joint: an expanded pilot study. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 510.
174. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot Neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45: 1085-1096.
175. Malerba F, Bianchi A. Neuroartropatia di Charcot: trattamento ortopedico. Il piede diabetico. Aulo Gaggi Ed Bologna; 2007, p 193.
176. Lesko P, Maurer RC. Talonavicular dislocation and midfoot arthropathy in neuropathic diabetic feet, natural course and principles of treatment. *Clin Orthop* 1989; 240: 226.
177. Biringier ML, Leonard JA. Use of bivalent ankle-foot orthosis in neutropathic foot and ankle lesions. *J Rehabil Res Dev* 1996; 33: 16.
178. Clohly DR, Thompson RC. Fracture associated with neuropathic arthropathy in adults who have juvenie-onset diabetes. *J Bone Joint Surg* 1988; 70/A: 1192.
179. Wukick DH, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes complications* 2009; 23: 409-426.
180. Van der Ven, Chapman CB, Bowker JH. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 562-571.
181. Pitocco D, Zelano G, Giuffrè G, Di Stasio E, Zaccardi F, Martini F, Musella T, Scavone G, Galli M, Caputo S, Mancini L, Ghirlanda G. Association between osteoprotegerin G1181C and T245G polymorphisms and diabetic Charcot neuroarthropathy: a case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1694-1697.

182. Sinha S, Munichodappa C, Kozak G. Neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Medicine* 1972; 51: 1008-1015.
183. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flod T. Diabetic osteoarthropathy: clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *J Am Roentgenol* 1974; 121: 22-34.
184. Forgàcs S. Clinical picture of diabetic osteoarthropathy. *Acta Diabetol Lat* 1976; 13: 111-129.
185. Pastan RS, Cohen AS. The rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1978; 62: 829-839.
186. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 321-330.
187. Forgàcs S, Rosinger A, Vertes L. Diabetes and osteoporosis. *Endokrinologie* 1976; 67: 343-350.
188. Yeotia SPS, Teotia M, Singh RK, Teotia NP. Hyperostosis and diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 1978; 71: 117-118.
189. Julkunen H, Kärävä R, Viljanen V. Hyperostosis of the spine in diabetes mellitus and acromegaly. *Diabetologia* 1966; 2: 123-126.
190. Julkunen H, Heinonen OP, Knekt P, Mastela J. The epidemiology of hyperostosis of the spine together with the symptoms and related mortality in a general population. *J Scand Rheumatol* 1975; 4: 23-27.
191. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, Sencan M, Kaptanoglu E. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int* 2005; 25: 518-521.
192. Mader R, Dubelski N, Lavi I. Morbidity and mortality of hospitalized patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 132-136.
193. Denko CW, Malemud CJ. Body mass index and blood glucose: correlations with serum insulin, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 levels in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int* 2006; 26: 292-297.
194. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Bevilacqua M. Calcium deposition and associated chronic diseases (atherosclerosis, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, and others). *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 413-426.

195. Vernon-Roberts B, Pirie CJ, Trenwith V. Pathology of the dorsal spine in ankylosing hyperostosis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 281-288.
196. Forgàks S, Halmos T, Salamon F. Bone changes in diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1972; 8: 782-783.
197. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KE. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Semin Arthritis Rheum* 1978; 7: 153-187.
198. Pavelkova A, Pavelka K. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to metabolic parameters. *Vnitr Lek* 2006; 52: 477-480.
199. Julkunen H, Heinonen OP, Pyörälä K. Hyperostosis of the spine in an adult population: its relation to hyperglycaemia and obesity. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 605-612.
200. Littlejohn GO, Smythe HA. Marked hyperinsulinemia after glucose challenge in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Rheumatol* 1981; 8: 965-968.
201. Hough FS. Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. Part I. An overview. *S Afr Med J* 1987; 72: 116-119.
202. Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, Filipponi P, Fumelli P. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diab Res Clin Pract* 1994; 23: 43-54.
203. Dubey A, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. The effects of diabetes on outcome after hip fracture. *Bull Hosp Jt Dis* 2000; 59: 94-98.
204. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002; 20: 1210-1216.
205. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1203-1211.
206. Forsén 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: 920-925.
207. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and the incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabe-*

- tes care 2001; 24: 1192-1197.
208. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 186: 32-38.
209. Keegan TH, Kelsey JL, Sidney S, Quesenberry CP. Foot problems as risk factors of fractures. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 926-931.
210. Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M64853.
211. Paula FJ, Rosen CJ. Obesity, diabetes mellitus and last but not least osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 150-157.
212. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196-2000.
213. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. 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* 2001; 29: 114-120.
214. 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* 1993; 8: 567-573.
215. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003; 33: 646-651.
216. Suzuki K, Sugimoto C, Takizawa M, Ishizuka S, Kikuyama M, Togawa Y, Nosaka K, Seino Y, Ishida H. Correlations between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients. *Diabetes Clin Res Clin Pract* 2000; 48: 185-191.
217. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 779-790.

218. 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* 1996; 28: 1297-1310.
219. Li JB, Wang CY, Chen JW, Feng ZQ, MA HT. Expression of liver insulin-like growth factor I gene and its serum level in patients with diabetes. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 255-259.
220. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.
221. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24: 1496.
222. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of the osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 293-289.
223. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Neeman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 1399-1405.
224. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. The effects of age and other variables in serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1646-1649.
225. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-1727.
226. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle endpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413-421.
227. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM. Diabetes and physical disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2000; 23: 1272-1277.
228. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002; 25: 61-67.
229. Seguin R, Nelson ME. The benefits of strength training for older adults. *Am J Prev Med* 2003; 25: 141-149.
230. Buyschaert M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, De Coster P,

- Magnan A. Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients *Diabetes Metab* 1992; 18: 32-37.
231. Miazgowski T, Czekalski A. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1998; 8: 399-403.
232. Liu E, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women type 1 diabetics? *Diabetes Care* 2003; 26: 2365-2369.
233. Heath H, Melton LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303: 2365-2369.
234. Melchior TM, Sorensen H, Thorp-Pedersen C. Hip and distal fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Intern Med* 1994; 236: 203-208.
235. Verhaege J, Suiker AM, Einhorn TA, Geusens P, Visser WJ, Van Herck E. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1657-1667.
236. Selby PL, Shearing PA, Marshall SM. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria. *Diabetes Med* 1995; 12: 240-243.
237. Bjorgaas M, Haug E, Johnsen HJ. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in non-diabetic adolescents. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 121-124.
238. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1999; 10: 307-311.
239. Gallecher SJ, Fenner JA, Fisher BM, Quin JD, Fraser WD, Logue FC. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1993; 10: 129-133.
240. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measurement by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 316-319.

241. Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 409-414.
242. Barrett-Connor E, Holdbook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-3337.
243. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1996; 124: 187-196.
244. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41: 1314-1320.
245. Wakasugi W, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14: 29-33.
246. Nelson DA, Jacober SJ. Why do older women with diabetes have an increase fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 29-31.
247. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE. Older women with diabetes have a higher risk of falls: prospective study. *Diabetes Care*
248. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, Marottoli R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1214-1221.
249. Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990; 39: 477-482.
250. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, Enwemeka CS. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 1-8.
251. Beisswenger PJ, Makita Z, Curphey TJ, Moore LL, Jean S, Brinck-Johnsen T. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal diseases in diabetes. *Di-*

- betes 1995; 44: 824-829.
252. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1-7.
253. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JJ, Shaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence on nonenzymatic glycation on biochemical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28: 195-201.
254. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type 1 collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 931-937.
255. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H. Advanced glycation end products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 439-446.
256. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Hone K, Maeda K, Kurokawa K. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse infractioned bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 260-270.
257. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1013-1019.
258. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 775-782.
259. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Nevitt MC, Resnick HE, Margolis KL, Hillier TA. Older women with diabetes have a higher rate of bone loss at the hip. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S188.
260. Looker HC, Knowle WC, Hanson RL. Changes in BMI and weight before and after the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1917-1923.
261. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Factors associated with mortality after hip fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 220-232.

262. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-39.
263. Zinman B, Haffner SM, Herman WH. Effect of rosiglitazone, metformin and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 134-142.
264. Essrud 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* 2001; 16: S415.
265. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR. Biophosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032-2037.
266. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteopor Rep* 2010; 8: 178-184.
267. Whitehouse FW, Cleary WJ jr. Diabetes mellitus in patients with gout. *JAMA* 1966; 197: 73-76.
268. Herman JB, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observation in a population study. *Lancet* 1982; 2: 240-245.
269. Alexander GM, Dieppe PA, Doherty M, Scott DG. Pyrophosphate arthropathy: a study of metabolic association and laboratory data. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 377-381.
270. McCarty DJ, Silcox DC. Gout and pseudogout. *Geriatrics* 1973; 28: 110-120.
271. Stürmer T, Brenner H, Brenner RE, Günther KP. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study- *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 169-171.
272. Dessen PH, Joffe BI, Stanwlx A, Botha AS, Moomal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dislipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 462-466.

273. Phillips LS, Young HS. Nutrition and somatomedin. II. Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1976; 25: 516-527.
274. Caterson B, Baker JR, Christner JE. Diabetes and osteoarthritis. *Ala J Med Sci* 1980; 17: 292-299.
275. Axelsson I, Pita JC, Howell DS. Kinetics of proteoglycans and cells in growth plate of normal, diabetic, and malnourished rats. *Pediatr Res* 1990; 27: 41-44.
276. Kathryn M. Thraillkill, Charles K. Lumpkin, Jr., R. Clay Bunn, Stephen F. Kemp, and John L. Fowlkes. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E735-E745.
277. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, Miremont-Salamé G, Haramburu D, Dehais J, Schaevebeke T. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? - *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 74-78
278. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, Kerr DR, Tsuji W, Baumgartner SW. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Reumatology* 2007; 46: 1122-1125.
279. Siviero P, Tonin P, Maggi S. Functional limitation of upper limbs in older diabetic individuals. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 458-462.
280. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 359-363.
281. DeGroot J, Verzijl N, Jacobs KM, Budde M, Bank RA, Bijlma JW, TeKopple JM, Lafeber FP. Accumulation of advanced glycation end products reduces chondrocyte-mediated extracellular matrix turnover in human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 720-726.
282. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 916-920.

283. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1328-1336.
284. Shakoor N, Agrawal A, Block JA. Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 117-121.
285. Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res* 203; 416: 208-216.
286. Rovati LC, Anfeld M, Giacobelli G, Schmidt K, Setnikar I. Glucosamine in osteoarthritis. *Lancet* 1999; 354: 1640.
287. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsen insulin resistance. *Am J Med Sci* 2007; 33: 333-339.
288. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsen insulin resistance. *Am J Med Sci* 2007; 33: 333-339. 40.
289. Chegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl J Med* 2006; 354:795-808.
290. Thomas J, Young A, Gossuch A. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 297-300.
291. Forgacs S. Diabetes mellitus and rheumatic disease. *Clin Rheum Dis* 1986; 12: 729-753





## *Nella stessa collana*

1. Galeone F., Checchi M., Saba P. Il diabete mellito primitivo. Aspetti di terapia. Belforte Ed, Livorno, 1986.
2. Galeone F., Galeone S., Saba P. Impotenza sessuale e diabete mellito. Giardini Ed, Pisa, 1989.
3. Galeone F., Giuntoli F., Saba P. Diabete mellito ed ipertensione arteriosa. CEPI Ed, Roma, 1989.
4. Petruzzi E., Galeone F., Saba P. L'ipertensione arteriosa nel diabete, CEPI Ed, Roma, 1989.
5. Galeone F., Saba P. Il piede diabetico. Giardini Ed, Pisa, 1990.
6. Galeone F., Natali A., Brunelleschi G., Giannini M., Saba P. Diabete mellito e apparato digerente. Sturli Ed, Sarzana (Sp), 1991.
7. Galeone F., Giuntoli F., Fiore G., Saba P. Ipertensione e diabete mellito. Stampa 70 Ed, Empoli (FI), 1992.
8. Galeone F., Pardini M., Parducci V., Fiore G., Saba P. La retinopatia diabetica. Litografia VARO Ed, Pisa, 1994.
9. Galeone F., Romagnoli M. Patologia odontostomatologica e diabete mellito. Medicina Sperimentale e Clinica Ed, Milano, 1995.
10. Galeone F., Fiore G., Saba P. Diabete, dislipidemie e aterosclerosi. Metod Medicine Today Ed, Milano, 1995.
11. Galeone F., Arcangeli A. La dieta nel diabete. Titania Ed, Lucca, 1998.
12. Galeone F., Fiore G. Patogenesi e terapia della dislipidemia nel diabete mellito. Pegaso Ed, Lucca, 1999.
13. Galeone F., Mannucci E. Effetti cardiovascolari degli ipoglicemizzanti orali. Molteni Ed, Firenze, 1999.
14. Galeone F., Rotella CM. La Sindrome Metabolica. Il ruolo dell'educazione. Pegaso Ed, Lucca, 1999.
15. Galeone F., Mannucci E., Arcangeli A. Infezioni e diabete, Titania Ed, Lucca, 2000.

16. Galeone F., Aldeghi G., Arcangeli A., Baggiore C., Fiore G. Il piede diabetico. Aspetti clinici e terapeutici. Pegaso Ed, Lucca, 2000.
17. Galeone F., Rotella CM. Modelli educativi e percorsi assistenziali. L'esperienza Toscana. Pegaso Ed, Lucca, 2000.
18. Galeone F., Rotella CM. Diabete ed attività fisica. Felici Ed, Pisa, 2001.
19. Galeone F., Arcangeli A., Magiar AV., Viti S., Baggiore C., Cambi R. Il diabetico adulto in ospedale. Pegaso Ed, Lucca, 2001.
20. Galeone F., Arcangeli A., Magiar AV., Ciaccio S., Sergi A. La neuropatia diabetica. Pegaso Ed, Lucca, 2002.
21. Galeone F., Arcangeli A., Magiar AV., Ciaccio S., Viti S. Il management della disfunzione erettile nel paziente diabetico. Tommasi Ed, Lucca, 2003.
22. Galeone F., Arcangeli A., Sergi A., Magiar AV., Viti S., Ianni L. Il management del diabete gestazionale. Pegaso Ed, Lucca, 2004.
23. Galeone F., Arcangeli A., Pellegrini MA., Magiar AV., Viti S. La gestione del diabete nel paziente anziano. Pegaso Ed, Lucca, 2005.
24. Galeone F., Magiar AV., Viti S. La gestione clinica della sindrome metabolica. Titania Ed, Lucca, 2006.
25. Galeone F., Arcangeli A., Magiar AV., Viti S. La patologia cutanea nel diabete mellito. Titania Ed, Lucca, 2007.
26. Galeone F., Di Carlo A., Di Cianni G., Gherardini V., Meniconi RM. Il decalogo del diabetico. Consigli pratici della vita quotidiana. Titania Ed, Lucca, 2007.
27. Galeone F., Arcangeli A., Magiar AV., Viti S., De Paola B. La gestione delle malattie cardiovascolari nel diabete mellito. Titania Ed, Lucca, 2008.
28. Galeone F., Magiar AV., Viti S., Fiore G., Galeone S., Pari E., Nardi L. La gestione della patologia odontostomatologica nel diabete mellito. Titania Ed, 2009.



© Living Edizioni  
Lucca  
Finito di stampare  
aprile 2011

